
COUNTWAY LIBRARY
HC 1CYT J
LES



Shelf No.
7780.10
v.7
DEPOSITED IN
BOSTON MEDICAL LIBRARY,
BY THE
PUBLIC LIBRARY OF THE CITY OF BOSTON
FOUNDED 1852
BOSTONIA
CONDITA A.D. 1630.
BOSTON PUBLIC LIBRARY
4/30
FROM THE
Treadwell Fund.
Added Jan. 1, 1902.
Digitized by Google



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

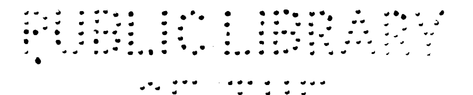
Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Ann Arbor; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **M. v. Nencki,** St Pétersbourg; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **B. J. Stokvis,** Amsterdam; **H. v. Tappeiner,** München; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME VII

avec 8 figures intercalées dans le texte et 4 planches.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON.

1900.

Jan. 1, 1902
8 vols.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME VII.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER DEUTSCHEN UNIVERSITÄT IN PRAG (DIR. PROF. J. POHL).

Ueber Blutimmunität.

VON

J. POHL.

Wenn man die Entwicklung der modernen Immunitätslehre verfolgt, so bemerkt man mit einem Gefühl des Unbehagens, wie zur Erklärung und Zusammenfassung an sich richtig beobachteter Tatsachen in endloser Folge neue hypothetische Kräfte und Principien als bestehend angenommen werden; ich verweise hier nur auf die termini : Alexine, Toxoide, Epitoxoide, Leucocydine, Lysine, Addimente, Seitenketten, haptophore Gruppen, u. s. w. in infinitum.

Gegenüber derartigen Gruppirungen besteht das Bedürfniss, jene Naturerscheinungen dem chemischen Verständniss nahe zu bringen.

Als eine der wichtigsten Fragen des grossen Immunisirungsproblems ist die nach der Beziehung der Antikörper zu den Toxinen anzuführen.

Auch hier droht, wie mir scheint, eine voreilige Abstraction nüchterner Forschung den Weg zu verstellen, wenn BEHRING's Lehre (1), dass es sich bei den Diphterie-Antitoxinen nicht um chemische Substanzen, sondern um eine Kraft, die gar nicht dargestellt werden kann, handle, allgemein anerkannt werden würde.

Die Tatsache, dass gegen die meisten Infectionskrankheiten specifische

(1) S. Verhandlungen des XV. Congresses f. innere Medic. Berlin, 1897.

Sera oder Antikörper existiren, spricht ebenso für die Umwandlung der specifischen Toxine in jene, als auch für eine, in zahlreiche Varianten mögliche chemische Reactionsfähigkeit des thierischen Körpers.

Die Frage nach der *Art* dieser Vorgänge im Einzelfall ist nun bei der ungenügenden chemischen Charakteristik der bacteriellen Toxine derzeit mit ihnen nicht durchführbar. Gelänge es aber durch ein scharf characterisirtes chemisches Individuum Erscheinungen wie durch Toxine hervorzurufen und aus demselben einen Antikörper entstehen zu sehen, so wäre damit eine Voraussetzung oder gar ein Schritt zur Lösung jener Frage gethan.

Was in der Literatur über Immunisirung gegen organische Basen vorliegt — Gioffredi's Versuche mit Morphin an Hunden, Sabbatini's und Lewin's (1) Versuche mit Atropin — ist wenig aufmunternd.

Meine Versuche knüpfen an die Beobachtung Langer's (2) über die Schutzwirkung des Serums gegen die blutkörperchenlösende Kraft des Bienengiftes.

Es sollte entschieden werden, ob in dieser Schutzwirkung eine besondere, nur gegen jenes Gift wirksame Eigenschaft, oder die Äusserung eines allgemeinen, auch gegen andere, ähnlich wirksame Substanzen bestehenden Vermögens vorliegt.

Als blutkörpchenlösende Stoffe kommen in Betracht : Salzlösungen, flüchtige Stoffe der Fettreihe, Saponin, Solanin, Gallensäuren, etc.

Während die globulicide Wirkung der ersteren auf Quellung und Schrumpfung, die der flüchtigen Stoffen auf Lösung von Stromabestandteilen beruht, fehlt eine präcise Vorstellung über die auflösende Wirkung der übrigen, noch in schwächsten Concentrationen in isotonischen Lösungen äusserst kräftig wirkenden Stoffe, wie Solanin, Saponin, Phallin, Arsenwasserstoff; nur für das Solanin lassen die Angaben von Perles (3) eine directe Arrosion des Stromas annehmen. Da der chemische Nachweiss des Saponins noch alles zu wünschen übrig lässt, so verwandte ich zu folgenden Versuchsreihe meist das *Solanin*, das ausserdem sich noch deswegen empfahl, weil seine übrigen physiologischen Wirkungen — örtliche Reizung, Nierenschädigung, vasomotorische und nervöse Störungen — sich vielfach mit der Wirkung thierischer Toxine (Schlangengift) decken.

(1) Deutsche med. Wochenschrift, 1899, no 3.
(2) Dieses Archiv. Bd. VI. p. 181.
(3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXVI. p. 88. 1890.

I.

Vorerst war festzustellen, ob das Blutserum dem Solanin gegenüber schützend wirke.

Hierüber bringen folgende Versuche Aufschluss :

Versuch I.

1. — *a)* 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 c.c. einer 0,1 % Solaninacetatlösung (im physiolog. NaCl-lösung) + 1 Tropfen frisches Hundeblut : nach 45 Secunden beginnende, nach 1 Minute vollständige Lösung des Blutfarbstoffes.

b) 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,1 c.c. derselben Solaninlösung + Blut : nach 20 Secunden vollständige Lösung.

c) 1 c.c. Hundeblutserum + 0,05 c.c.
1 » » + 0,1 »
1 » » + 0,2 »
} derselben Solaninlösung + Blut zeigen nach 24 Stunden keine Lösung.
1 » » + 0,3 » + Blut wird allmählig lackfarben.

2. — *a)* 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 vom 0,1 % Solaninlösung + 1 Tropfen Hundeblut : Lösung in 20 Secunden.

b) 1 c.c. Rindsserum + 0,05 derselben Lösung + Hundeblut : bleibt unverändert.
1 » » + 0,1 » » + » » »
1 » » + 0,2 » » + » wird lackfarben.

(Rindsblutserum ist, nach einem Controlversuch, isotonisch für Hundeblut.)

3. — *a)* 1 c.c. NaCl-lösung + 0,05 vom 0,1 % Solaninlösung + Kaninchenblut wird in 20 Sekunden lackfarben.

b) 1 c.c. Kaninchenblutserum + 0,05
+ 0,1
} 0,1 % Solanin-l. + Blut = bleibt zwei Stunden unverändert.
+ 0,2 0,1 % S.-l. = (S.-l.) + Blut : wird erst in einer Stunde partiell lackig.

Es schützen somit *alle* untersuchten Sera Blutkörperchen vor der doppelten bis vier-fachen Giftdosis.

Dass diese Schutzwirkung nicht rein physikalischen Ursprungs ist (Dichte, etc.), lehrten Versuche mit Eiereiweiss, 2 % Gummilösung, welche Stoffe sich gleich physiologischer NaCl-lösung als indifferent erwiesen.

Auch Chlorcalcium-, Kochsalz-zusatz ändert die Zahlenverhältnisse nicht in der Art des Blutserums. Der Schutzkörper des Blutserums war nicht in Alkohol löslich.

Es wurde nunmehr versucht, durch protrahirte Darreichung kleiner Solaninmengen an Kaninchen die Schutzkraft ihres Blutserums zu ändern. Gleich der erste Versuch gab ein positives Resultat und führte zu einer Vorstellung über die Natur des Schutzkörpers.

Versuch II.

1970 gr. schweres Kaninchen. Dasselbe erhält am 9ten, 11ten, 13ten, 17ten Mai 1899 je 0,01 gr. am 18ten 0,02 gr. Solanin subcutan, sein Körpergewicht war bis zu diesem Tag

auf 1750 gr. herabgegangen, im Harn findet sich nur eine Spur Eiweiss. Am 19ten wird ein Aderlass von 20 c.c. zur Serumgewinnung gemacht und am 20ten folgender Versuch aufgestellt:

a) Controlversuch am normalen Kaninchen.

1 c.c. NaCl-lösung (0,6 %) + 0,1 c.c. von 0,1 % Sol.-l. + Kaninchenblut, in 20″ lackfarben
1 c.c. Normalblutserum + 0,1 » » » » » } noch nach einer
+ 0,2 » » » » » } Stunde unverändert.
+ 0,3 » » » » » in 5 Minuten vollständig lackfarben.

b) 1 c.c. des Solanin-immunserums + 0,3 c.c. von 0,1 % S.-l. + Blut } Alle Probe setzen
+ 0,5 » » » » } die Blutkörperchen
+ 0,7 » » » » } als Sediment ab, und werden selbst nach
+ 1,0 » » » » } mehreren Stunden nicht lackfarben.

Das Solaninthier-serum hatte somit eine Steigerung der Schutzwirkung um, mindestens, das *zehnfache* erfahren.

In Erinnerung der Arbeitsresultate von Ehrlich (1) mit Abrin, von Dzierzgowski (2) mit dem Diphterietoxin werde nun weiter verfolgt, ob der « Schutzkörper » durch den Harn ausgeschieden wurde.

c) 1 c.c. Harn eines Normalthieres wird mit 0,05 c.c. obiger Solanin-lösung + Blut, partiell lackfarben.

1 c.c. Harn eines Normalthieres + 0,1 c.c. sofort in toto lackfarben.

d) 1 c.c. Harn eines zweiten Controlthieres schwach, alkalisch reagirend, wird mit 0,05 c.c. Sol.-l. + Blut in 25″ lackfarben.

e) Harn des Solanin-immunthieres.

In 1 c.c. Harn + 0,1 c.c. bis 1 c.c. derselben Solanin-lösung + Blut bleiben tagelang unverändert, die Blutkörperchen setzen sich ab.

Der *Immunkörper* war somit in *den Harn übergegangen.*

Es fiel nun auf, dass der Harn des immunisirten Thieres kräftig sauer reagirte.

Hieng dies mit der immunisierenden Wirkung des Harns zusammen?

Ein Quantum desselben wurde desshalb durch vorsichtigen Alkalizusatz so alkalisch gemacht, wie der Controlharn der Normalthiere, die ausfallenden Phosphate wurden abfiltrirt und mit dem Filtrate folgender Versuch angestellt:

1 c.c. Filtrat + 0,1 c.c. der 0,1 % Solan.-l. + Blut, wird in einigen Minuten lackfarben.
1 c.c. » + 0,2 » » » » » wird in 40″ lackfarben.

Es hatte somit die *Neutralisation des Immun-Harns, das heisst die Umwandlung der sauren Phosphate in neutrales und basisches Phosphat, die Schutzwirkung desselben aufgehoben.*

(1) Deutsche med. Wochenschrift, 1891.
(2) Archiv. für exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 38, p. 186.

War dieser Schluss berechtigt, dann musste auch in physiologischer Salzlösung das saure Phosphat eine Schutzwirkung entfalten, was nun auch tatsächlich der Fall war.

Versuch III.

a) 1 c.c. 0,6 % NaCl-lösung + 0,05 c.c. von 0,1 % Solaninlösung = 0,00005 Solanin + Blut, wird lackfarben.

b) Saures phosphorsaures Natron zu 1 % in physiologischer Kochsalzlösung gelöst + Blut, setzt sich klar ab.

c) 1 c.c. derselben Phosphatlösung
+ 0,1 c.c. der 0,1 % Solanin-l. + Blut.
+ 0,5 » » 0,1 % » + »
+ 0,2 » einer 0,5 % Solanin-l. + Blut,
bleiben unangegriffen.
+ 0,2 einer 0,5 % S.-L. + Blut wird erst nach zwei Stunden partiell lackfarben.

Es vermochten somit bei Gegenwart von saurem Phosphat selbst 0,001 gr. Solanin — gegenüber dem Normalversuch *a)* eine *zwanzigfache* Menge — keine Blutkörperchen-lösung zu bewirken.

Versuch IV.

a) 1 c.c. 0,6 % NaCl + 0,05 c.c. einer 0,1 % Solaninlösung + Blut, wird allmählig lackfarben.

1 c.c. 0,6 % NaCl + 0,1 c.c. einer 0,1 % Solaninlösung + Blut, wird in 10 Sekunden lackfarben.

b) 1 c.c. Kaninchenblutserum + 0,2 c.c der Solaninlösung + Blut
1 » » + 0,3 » » » + » — bleibt unverändert.
1 » » + 0,4 » » » + » ist nach 1 Min. lackfarben.

c) 1 c.c. desselben Serums + 0,2 einer 10 % Lösung des sauren Phosphats + 0,2 einer 0,5 % Solaninlösung + Blut, bleibt unverändert; + 0,3, wird lackfarben.

1 c.c. desselben Serums + 1 c.c. der sauren Phosphatlösung + 0,5 c.c. der 0,5 % Solaninlösung + Blut: bleibt bis zum nächsten Tag klar.

1 c.c. desselben Serums + 1 c.c. der sauren Phosphatlösung + 1 c.c. der 0,5 % Solaninlösung + Blut, ist noch nach einer Stunde nicht lackfarben; erst am nächsten Morgen bemerkt man Auflösung der rothen Blutkörperchen.

Es ist demnach im Verhältniss zum Normalversuch mit physiologischer Salzlösung eine *absolute Schutzwirkung* gegenüber der *50*-fachen, eine Hemmungswirkung gegenüber der *100*-fachen Giftdosis nach Zusatz des sauren Phosphats zu verzeichnen.

Diese Schutzwirkung hat nichts zu thun mit eine Steigerung der molecularen Concentration der Lösung, denn sie wird bei Zusatz von Kochsalz in gleicher Menge nicht erreicht. Sie hat ferner *keine specifischen Beziehungen* zum sauren *Phosphat*, da — wie specielle Versuche lehrten —

auch saures Natrium*sulfat* eine homologe Schutzwirkung entfaltet, nur trit bei letzterem eine Verfärbung (Haematinbildung?) des ungelösten Blutfarbstoffes ein.

Neutralisirt man das Solanin statt mit Essigsäure, wie es in vorstehenden Versuchen immer geschehen ist, mit saurem Phosphat, so rufen die gleichen Mengen des Solaninphosphats Blutkörperchenlösung hervor.

Ferner gelingt es leicht, aus jenen Solaninphosphatgemengen, die keine Blutkörperchenlösung bewirken, (somit nach der geläufigen Nomenclatur den Immun- oder Schutzkörper enthalten), durch Behandlung mit Alkohol, Lösung des Alkoholrückstandes in Wasser, nach Ammoniakzusatz unverändertes Solanin in Flocken auszufällen : es besteht somit für diesen Fall der Blutimmunität gar keine directe chemische Beziehung zwischen Toxin und Antitoxin.

Lösungen von glycerinphosphorsaurem Natrium, Emulsionen von Lecithin haben keinen Einfluss auf die Solaninwirkung.

II.

Weitere Versuche bezweckten das Geltungsgebiet des sauren Phosphats für einige andere Blutkörperchen lösende Agentien festzustellen.

Gegenüber *Saponin* ist es völlig *indifferent :* bei denselben Concentrationen an Gift erfolgt mit und ohne Anwesenheit von saurem Phosphat Lösung, eine Tatsache, die darauf hinweisst, dass die Blutkörperchenlösung bei diesem Gift auf ganz anderer Ursache beruhen muss, als beim Solanin.

Hingegen bewährte sich das saure Phosphat gegenüber dem *Ichthyotoxin,* dem blutkörperchenlösenden Princip des Aalserums. Die Versuche mit diesem Gift sind insofern weniger angenehm durchzuführen, als sich das Phaenomen der Blutkörperchenlösung immer langsamer abspielt als beim Solanin.

Als ein Beispiel sei folgender Versuch angeführt :

Versuch V.

1 c.c. 0,8 % NaCl + 0,0001 c.c. Aalserum + 2 Tropfen Kaninchenblut, ist am anderen Morgen deutlich lackfarben.

1 c.c. 0,8 % NaCl + 0,0004 c.c. Aalserum ist nach 45' lackfarben.

1 » » » » + 0,0300 » » » nach 2' »

1 » » » » + 0,0300 » » + 0,1 gr. NaCl, in 2' lackfarben.

1 » » » » + 0,0300 » » + 0,1 gr. NaH_2PO_4, ist noch am nächsten Tag völlig unverändert.

Somit blieb die *300*-fache Giftmenge unwirksam.

L. Camus und E. Gley haben in einer gründlichen Studie(1) die Bedingungen der erworbenen und natürlichen Immunität gegenüber Aalserum verfolgt und eine Summe bemerkenswerter Tatsachen für dessen Giftwirkung festgestellt.

Es hat ferner wie die Genannten H. Kossel (2) ein Anti-Ichthyotoxinserum gewonnen.

Um nun die von den drei Forschern übereinstimmend nachgewiesene Schutzwirkung des Serums des gegem Aalgift immunen Thieres, das gleich dem Antiricin (Ehrlich) in vitro ein vielfaches der Giftdosis entgiftet, mit der vorstehende geschilderten Schutzwirkung des sauren Phosphats zu vergleichen und um überhaupt die Bedeutung der Alkalescenzverhältnisse des Blutes auch am Serum des Immunthieres festzustellen, wurde folgender Versuch angestellt.

Vorerst hebe ich hervor, dass ich, gleich Camus und Gley, eine Schutzwirkung des normalen Kaninchenserums gegenüber dem Ichtyotoxin nicht nachweisen konnte.

Versuch VI.

Aalserum wird durch Zusatz einer Lösung, die 0,8 gr. NaCl + 0,125 gr. Fluornatrium in 100 c.c. enthält, aufs fünffache verdünnt.

Ein 1200 gr. schweres Kaninchen erhält innerhalb 10 Tagen subcutan einmal 0.1, denn 5 mal 0,15 c.c. (auf unverdünntes Serum berechnet). Am 10ten Tag besteht starke Albuminurie, das Gewicht ist auf 920 gr. herabgesunken. Das Thier wird durch Verbluten getödtet, von einem Teil des Blutes das Serum gewonnen, ein zweiter wird zur Alkalescenzbestimmung benützt.

Normales Kaninchenserum + **0,004** gr. Aalserum + Kaninchenblut wurde nach 24 Stunden lackfarben.

Das Serum des Versuchthieres blieb auf Zusatz von **0,1** gr. Aalserum + Kaninchenblut klar, die Blutkörperchen setzten sich unverändert ab.

Das Immunserum schützte also vor der 250-fachen Giftdosis.

Die *Alkalescenzbestimmung* (mit 5 c.c. Aetherwasser + 5 c.c. Blut + gegen Lacmoid neutralisirtem gesättigtem Ammonsulfat(3) durchgeführt) ergab in zwei Bestimmungen die Werte auf 100 Blut : 0,112 gr. NaOH und 0,104 gr. NaOH.

Normale Controlthiere lieferten Werte von 0,168 und 0,152 gr. NaOH pro 100 c.c.

Trotz des positiven Ausfalls dieser Versuche darf man aber die Schutz-

---

(1) Dieses Archiv, Bd. V, p. 247, 1898.

(2) Berlin. klin. Wochenschrift, Bd. II, p. 14, 1898.

(3) S. Spiro und Pemsel : Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXVI, p. 248.

wirkung des Immunserums nicht ausschliesslich auf die Alkalescenzverminderung beziehen.

Wäre dem so, dann hätte das Immunserum durch Alkalizusatz seine Schutzwirkung verlieren müssen, was im betreffendem Versuch nicht der Fall war. Ferner hätte das Immunserum, das mittelst Aalgift gewonnen wurde, gegen Solanin Schutzwirkung entfalten müssen, was wiederum nicht der Fall war. Bei der Schwierigkeit, hier zu lande grössere Mengen Aalgift zu erhalten, musste ich mich auf obigen Versuch beschränken.

Fernere Versuche, auch die übrigen Wirkungen des Solanins oder Ichthyotoxins am Versuchsthier durch Mengen der Gifte mit saurem Phosphat zu hindern, seien hier nicht angeführt, da sie bisher nicht konstante Resultate lieferten.

Die mitgeteilten Tatsachen scheinen mir nun trotz ihrer derzeitigen Unvollständigkeit allgemeine Bedeutung zu besitzen :

Es ist an einem isolirten Gewebe — der Blutflüssigkeit — die Antitoxinwirkung extra corpus erprobt worden; es ist für diesen Fall erwiesen worden, dass *zwischen Toxin* und *Antitoxin gar keine chemische Beziehung besteht.*

Ferner ist ein neues Princip des Immunisirungsvorganges aus den Versuchen zu erschliessen : das *Eindringen* des Giftes in die sonst empfindlichen Blutscheiben wurde durch die Gegenwart des sauren Phosphats verhindert.

Die Blutzellen sind umspült vom schädigenden Agens und erkranken trotzdem nicht. Diese merkwürdige Erscheinung zu erklären, vermag ich derzeit nicht : hier müssen noch weitere Versuche über die Permeabilität der roten Blutkörperchen bei Änderung der Reaction des Menstruums angestellt werden. Sehr warscheinlich ist, dass die Blutkörperchen als solche nicht verändert werden, wenn man Resultate der Versuche H. KOSSEL's(1) und CAMUS und GLEY's(2) mit gegen Aalserum immunisirten Thieren — sie centrifugirten das Serum von den Blutscheiben und zeigten, dass letztere *keine* abnorme Resistenz erworben hatten — auf meine Versuche übertragen darf. Es würde somit neben das durch BEHRING, EHRLICH und KITASATO mit einwurfsfreien Versuchen gestützte Princip der Immunisirung durch *chemische* Neutralisation des Giftes noch ein *physikalisches* Hemmen des Gifteindringens in sonst empfindliche Zellen eine Art des Immunisirungsvorganges sein.

(1) Loc. cit.

(2) Loc. cit., p. 301.

Die Bildung saurer Producte ist ein Glied in der Kette jener Reactionsvorgänge, die der thierische Organismus entwickelt, um Gifte unschädlich zu machen. Ich hebe den Ausdruck « saure Producte » hervor, weil in einer nach völligem Abschluss meiner Versuche mir zur Kenntniss gelangten Arbeit von JEAN DANYZ(1), dieser den Phosphaten als solchen eine Schutzwirkung zuschreibt. Neutrales Phosphat ist aber gegenüber Solanin und Ichthyotoxin so indifferent wie Kochsalz und, wie oben erwähnt wurde, saures Sulfat so leistungsfähig wie saures Phosphat.

Prag, 28 Januar 1900.

(1) Annales de l'Institut Pasteur, nº 7, juillet 1899.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

18. Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques

PAR

J. MEURICE.

Sur le conseil et sous la direction de M. le professeur HEYMANS, nous avons repris l'étude des propriétés toxiques des nitriles, ainsi que celle de la désintoxication de ces poisons.

Comme on le sait, cette question a déjà fait l'objet de recherches entreprises successivement par LANG(1), HEYMANS et MASOIN(2) et VERBRUGGE(3); et c'est au point où leurs investigations se sont arrêtées, qu'à notre tour nous avons poursuivi ce sujet tout en l'étendant dans divers sens.

C'est ainsi qu'il nous a paru indiqué de continuer ces recherches, en ce qui concerne l'intoxication des nitriles et leur désintoxication par l'hyposulfite de soude, en choisissant nos sujets d'expérience parmi une troisième classe de vertébrés, à savoir les oiseaux, dont nous avons pris le pigeon comme représentant. Nous avons d'autre part adjoint à la série de composés nitriliques déjà étudiés, d'autres de découverte plus récente et mis à notre disposition par M. le professeur HENRY.

Ensuite nous avons étudié le pouvoir antitoxique de certains métaux

(1) S. LANG : *Ueber Entgiftung der Blausäure*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895. Bd. XXXVI, S. 75.

(2) J. F. HEYMANS et P. MASOIN : *Etude physiologique sur les dinitriles normaux*. Arch. internat. de Pharmacodynamie, 1897, vol. III, fasc. 1 et 2, p. 177.

(3) R. VERBRUGGE : *Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles*. Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. V, fasc. 3 et 4, p. 161.

lourds, et plus particulièrement celui du cobalt, vis-à vis de ces mêmes poisons, et cela chez trois représentants appartenant à trois classes de vertébrés, à savoir : le lapin, le pigeon et la grenouille.

PREMIÈRE PARTIE.

Toxicité des nitriles et pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces poisons chez le pigeon.

Les composés nitriliques dont nous nous sommes occupé, peuvent être classés comme suit :

1° *Cyanures alcalins :*

Cyanure de potassium KCN.

2° *Mononitriles gras normaux :*

Acétonitrile $CH_3\text{-}CN$.

Propionitrile $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Butyronitrile $CH_3\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$.

3° *Mononitriles gras iso-homologues :*

Isobutyronitrile $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}CN$.

Isovaléronitrile $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Isocapronitrile $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$.

4° *Nitriles alcools :*

Lactonitrile $CH_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

Nitrile α oxybutyrique $CN\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}CH_3$.

Nitrile β oxybutyrique $CN\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_3$.

Nitrile γ oxybutyrique $CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2(OH)$.

Amygdalonitrile $C_6H_5\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

Acétonecyanhydrine $CN\text{-}C(OH) < \genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}$.

Chloralnitrile $CCl_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$.

5° *Nitriles acides :*

Acide cyanacétique $CN\text{-}CH_2\text{-}COOH$.

Cyanacétate d'éthyle $CN\text{-}CH_2\text{-}CO_2(C_2H_5)$.

6° *Nitriles aromatiques :*

Benzonitrile $C_6H_5\text{-}CN$.

Benzylnitrile $C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CN$.

Tolunitrile ortho $C_6H_4 < \genfrac{}{}{0pt}{}{CN}{CH_3}$.

7° *Dinitriles normaux :*

Nitrile malonique $CN\text{-}CH_2\text{-}CN$.
Nitrile succinique $CN\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$.
Nitrile pyrotartrique $CN\text{-}(CH_2)_3\text{-}CN$.

La plupart de ces composés cyanogénés ont été décrits dans les travaux cités plus haut.

Ceux dont l'action toxique n'a fait l'objet d'aucune étude antérieure, en particulier chez le pigeon, sont les suivants :

Nitrile α oxybutyrique(1)	Acétonecyanhydrine
» β »	Chloralnitrile
» γ »	

Nous pouvons encore ajouter le cyanure de potassium, qui jusqu'ici n'avait point été étudié chez le pigeon au point de vue de la désintoxication par l'hyposulfite de soude.

Ces différentes substances ont été administrées de façons diverses suivant leurs propriétés physiques.

L'acétonitrile, composé cyanogéné liquide, relativement peu toxique, exerçant à peine une irritation locale, a été injecté en nature.

Le cyanure de K, le lactonitrile, les nitriles α, β, γ oxybutyriques, l'acétonecyanhydrine, le chloralnitrile et les trois dinitriles normaux furent administrés en solution dans l'eau distillée. Quant aux autres nitriles, qui ne se dissolvent pas dans l'eau, nous avons eu recours à la solution ou suspension dans l'huile d'olives pour les introduire dans l'organisme.

Afin d'injecter plus facilement des quantités rigoureusement dosées, nous nous sommes servi, excepté pour l'acétonitrile, de solutions soit au 1/50, soit au 1/100, soit au 1/1000, et de solutions intermédiaires suivant la toxicité.

Comme voie d'administration, nous avons adopté l'injection intramusculaire, cette injection étant pratiquée dans la masse des muscles pectoraux du pigeon.

Cette première partie de nos recherches a un double but : *a)* déterminer la toxicité, et tout particulièrement la dose simplement mortelle de chacun de ces nitriles, tout en relevant la marche et les symptômes de l'intoxication qu'ils provoquent; *b)* étudier l'action désintoxicante de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de chacun de ces composés cyanogénés. A cet effet une dose

(1) Ces trois nitriles oxybutyriques ont été mis à notre disposition par M. le professeur Henry : voir *Sur les nitriles-alcools aliphatiques et leurs dérivés*, par L. Henry. Mémoires cour. de l'Ac. r. des sciences de Belgique, t. LVII, 1898.



non mortelle d'hyposulfite de soude en solution aqueuse est injectée dans un des muscles pectoraux, et environ une demi-heure après, lorsque l'hyposulfite de Na était absorbé et avait saturé les liquides organiques, on injecte dans l'autre muscle pectoral le poison, à des doses toujours sûrement mortelles, et éventuellement croissantes, si désintoxication il y a.

A. — Toxicité des Nitriles.

TABLEAU I. — *Cyanure de potassium (calculé en acide prussique).*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de KCN (en HCN) par animal en mgr.	Quantité de KCN (en HCN) par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	365	0,365	0,001	—	Perte de l'équilibre, vomissements. Durée d'intoxication : 10 minutes.
2	363	0,453	0,00125	—	Perte de l'équilibre, légères convulsions, paralysie, respiration ample. Durée d'intoxication : 20 minutes environ.
3	284	0,426	0,0015	+	Convulsions violentes, pupilles dilatées. Mort après 4 minutes.

TABLEAU II. — *Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acétonitrile par animal en gr.	Quantité d'Acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	0,175	0,50	—	Intoxication nulle.
2	360	0.360	1	—	Légère parésie. Durée de l'intoxic. 7 heures.
3	430	0,86	2	—	Forte parésie, paralysie. Durée d'intox. 23 hs.
4	320	0,80	2,5	—	» » » » » 55 »
5	385	1,155	3	—	Paralysie. Durée d'intoxication 24 heures.
6	312	1,092	3,5	—	» » » 65 »
7	315	1,265	4	+	» Mort après 23 heures.
8	345	1,552	4,5	+	» » » 19 »
9	327	1,635	5	+	» » » 23 »
10	356	2,492	7	+	» » » 7 »
11	322	2,576	8	+	» » » 7 »

TABLEAU III. — *Propionitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Propionitrile par animal en mgr.	Quantité de Propionitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	395	395	1	—	Parésie légère. Durée d'intoxication 12 heures.
2	405	445	1.10	—	Parésie. Durée d'intoxication 12 heures.
3	314	392	1.25	+	» Mort après 1 h. 20'.
4	406	609	1,50	+	» » » 1 h. 45'.
5	385	770	2	+	» » 1 h. 5'.
6	405	1215	3	+	» » 1 h. 50'.

TABLEAU IV. — *Butyronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Butyronitrile par animal en mgr.	Quantité de Butyronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	363	181	0,50	—	Intoxication nulle. Quelques vomissements.
2	365	365	1	—	Parésie légère. Durée d'intox. ca 15 heures.
3	318	333	1,05	—	Convulsions violentes. Durée d'intox. 12 hs.
4	373	410	1,10	+	» » Mort après 1 heure.
5	289	486	1,25	+	» » » » 45 minutes.

TABLEAU V. — *Isobutyronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isobutyronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isobutyronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	380	380	1	—	Parésie. Durée d'intoxication 12 heures.
2	350	427	1.25	—	Forte parésie. Durée d'intox. 18 à 20 heures.
3	315	472	1,50	—	» » » » 18 à 20 »
4	306	612	2	—	» » » » 24 heures.
5	318	715	2,25	—	» » » » 15 »
6	355	887	2,50	+	» » Paralysie. Mort après 1 h. 30'.
7	315	945	3	+	» » » » » 3 min.

TABLEAU VI. — *Isovaléronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isovaléronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isovaléronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	395	395	1	—	Convulsions. Perte de l'équilibre. Intox. 15 h.
2	332	371	1,12	—	Violentes convulsions. Durée d'intox. 15 hs.
3	262	327	1,25	+	Parésie. Paralysie. Mort après 50 minutes.
4	340	510	1,50	+	Convulsions. Mort après 10 minutes.

TABLEAU VII. — *Isocapronitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Isocapronitrile par animal en mgr.	Quantité d'Isocapronitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	427	106	0,25	—	Vomissements. Dyspnée. Durée d'intox. 15 hs.
2	353	102,37	0,29	+	Violentes convulsions : Mort aprés 1 heure.
3	370	122	0,33	+	» » » » 1 »
4	350	175	0,50	+	» » » » 30 min.
5	427	427	1	+	» » » » 4' 30''.

TABLEAU VIII. — *Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Lactonitrile par animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	365	1,825	0,005	—	Légère parésie. Durée d'intoxication 45 min.
2	275	1,925	0,007	—	Tombe. Dyspnée. Intox. 1 h. 30'.
3	280	2,800	0,010	+	Parésie. Mort en 22 minutes.
4	355	5,325	0,015	+	» Convulsions. Mort en 8 minutes.
5	295	5,90	0,020	+	Mêmes symptômes. » » 9' 30".
6	307	15,3	0,05	+	» » » » 5 minutes.
7	470	47	0,10	+	» » » » 4 »
8	370	187	0,50	+	» » » » 2' 30".

TABLEAU IX. — *Nitrile α oxybutyrique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile α oxybutyrique par animal en mgr.	Quantité de Nitrile α oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	325	1,534	0,0047	—	Quelques vomissements.
2	360	2,160	0,006	—	» »
3	345	2,760	0,008	+	Parésie, paralysie. Mort en 25 minutes.

TABLEAU X. — *Nitrile β oxybutyrique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile β oxybutyrique par animal en mgr.	Quantité de Nitrile β oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	355	355	1	—	Intoxication nulle.
2	390	1,170	3	—	Parésie, marche titubante; cela dure 24 h., puis redevient normal progressivement au bout de 4 jours.
3	360	1,800	5	+	Parésie. Dyspnée. Paralysie. Mort en 7 heures

TABLEAU XI. — *Nitrile γ oxybutyrique*(1).

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Nitrile γ oxybutyrique par animal en gr.	Quantité de Nitrile γ oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	350	1	—	Intoxication nulle.
2	345	1,035	3	—	» »
3	350	1,75	5	—	Vomissements, légère parésie allant en s'accentuant. Durée d'intoxication 10 à 15 heures.

(1) Nous n'avons pu continuer l'étude de ce composé cyanogéné, la quantité dont nous disposions étant épuisée, et ce produit ne se trouvant pas dans le commerce.

TABLEAU XII. — *Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Amygdalonitrile par animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	3,40	0,010	—	Quelques vomissements.
2	340	5,10	0,015	—	Rien.
3	320	6,40	0,020	—	Perte de l'équilibre. Dyspnée. Intox. 1 h. 30'.
4	395	8,69	0,022	+	Convulsions violentes. Mort après 7 minutes.
5	300	7,5	0,025	+	» » Dyspnée. Mort après 18 minutes.
6	388	19,4	0,050	+	Convulsions violentes. Mort après 3' 20''.

TABLEAU XIII. — *Acétonecyanhydrine.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acétonecyanh. par animal en mgr.	Quantité d'Acétonecyanh. par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	360	0,720	0,002	—	Intoxication à peu près nulle.
2	300	0,900	0,003	—	Convulsions, parésie, vomissements. Durée de l'intoxication : 6 minutes environ.
3	342	1,368	0,004	—	Mêmes symptômes. Durée d'intoxication 30 minutes environ.
4	300	1,500	0,005	+	Convulsions, parésie, paralysie. Dyspnée. Mort après 5 minutes.
5	330	3,3	0,010	+	Mêmes symptômes. Mort après 2 1/2 minutes.
6	320	4,8	0,015	+	» » » » 2 minutes.

TABLEAU XIV. — *Chloralnitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Chloralnitrile par animal en mgr.	Quantité de Chloralnitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	1,700	0,005	—	Intoxication nulle.
2	360	1,860	0,006	—	» »
3	310	3,100	0,010	—	Perte de l'équilibre. L'animal tombe. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 7 minutes.
4	356	4,272	0,012	+	Chute. Convulsions par accès. Paralysie. Mort après 4 minutes.
5	355	5,325	0,015	+	Mêmes symptômes. Mort après 5'.
6	320	6,400	0,020	+	» » » » 2'.
7	410	16,40	0,040	+	» » » » 2'.
8	320	25	0,080	+	» » » » 1' 45''.
9	300	48	0,16	+	» » » » 1'.
10	400	200	0,50	+	» » » » 1'.

TABLEAU XV. — *Benzonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Benzonitrile par animal en mgr.	Quantité de Benzonitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	340	85	0,25	—	Légère parésie. Quelques vomissements. Durée d'intoxication 45 heures.
2	345	120	0,35	—	Mêmes sympt. Durée d'intoxication 24 heures.
3	250	125	0,50	+	Perte de l'équilibre. Parésie. Paralysie. Ralentissement respiratoire. Mort en 50 heures.
4	283	283	1	+	N'a rien présenté pendant la journée, le lendemain trouvé mort en rigidité cadavérique.
5	250	375	1,5	+	Mêmes symptômes. Mort après 10 heures.
6	265	530	2	+	Parésie. Convulsions. Mort après 2 heures.

TABLEAU XVI. — *Benzylnitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Benzylnitrile par animal en mgr.	Quantité de Benzylnitrile par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	405	20,25	0,05	—	Rien.
2	350	42	0,12	+	Parésie. Paralysie. Mort en 15 heures.
3	280	70	0.25	+	» » » » 2 h. 30′.
4	320	160	0,5	+	Légères convulsions. » » 5 heures.
5	290	290	1	+	Parésie. Paralysie. » » 35 minutes.

TABLEAU XVII. — *Tolunitrile ortho.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Tolunitrile ortho par animal en mgr.	Quantité de Tolunitrile ortho par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	420	105	0,25	—	Rien.
2	380	190	0,50	+	Parésie. Paralysie. Mort après 23 heures.
3	420	420	1	+	» » » » 15 à 20 heures.

TABLEAU XVIII. — *Acide cyanacétique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Acide cyanacét. par animal en mgr.	Quantité d'Acide cyanacét. par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	276	414	1,5	—	Intoxication nulle.
2	334	584	1,75	+	Mort après 2 h. 50′.
3	340	680	2	+	
4	365	912	2,50	+	Mort en 2 heures.
5	368	1288	3,5	+	» » 2 »

TABLEAU XIX. — *Cyanacétate d'éthyle.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Cyanac. d'éthyle par animal en mgr.	Quantité de Cyanac. d'éthyle par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort |	OBSERVATIONS
1	360	360	1	—	Intoxication nulle.
2	330	495	1,5	—	Légère parésie. Dyspnée. Convulsions légères. Durée d'intoxication 12 heures environ.
3	334	602	1,75	|	Fortes convulsions. Mort en 45 minutes.
4	270	540	2	|	Parésie. Paralysie. Dyspnée. Mort en 1 h. 30'.

Cette série de tableaux nous indique, outre la symptomatologie de l'intoxication, la dose mortelle de chaque composé cyanogéné. Comme les trois dinitriles normaux avaient déjà été expérimentés chez le pigeon par Heymans et Masoin, nous nous sommes contenté d'en vérifier encore une fois la dose mortelle. Les chiffres obtenus que nous faisons suivre, concordent avec ceux signalés dans le travail des auteurs précités(1).

Nitrile malonique. Dose mortelle simple : 0,08 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 3 heures.

Nitrile succinique. Dose mortelle simple : 2 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 4 h. 40'.

Nitrile pyrotartrique. Dose mortelle simple : 1,30 mgr. par gramme d'animal. La mort survenant après 7 heures.

En résumé donc les doses simplement mortelles des divers nitriles sont les suivantes :

TABLEAU XX. — *Toxicité des nitriles.*

EN MILLIGRAMME PAR GRAMME D'ANIMAL.

Cyanure de K (en HCN)	0,0015	mgr.	Nitrile γ oxybutyrique	> 5,0	mgr.
Acétonitrile	4,0	»	Amygdalonitrile	0,022	»
Propionitrile	1,25	»	Acétonecyanhydrine	0,005	»
Butyronitrile	1,10	»	Benzonitrile	0,50	»
Isobutyronitrile	2,5	»	Benzylnitrile	0,12	»
Isovaléronitrile	1,25	»	Tolunitrile ortho	0,50	»
Isocapronitrile	0,29	»	Acide cyanacétique	1,75	»
Lactonitrile	0,010	»	Cyanacétate d'éthyle	1,75	»
Chloralnitrile	0,012	»	Nitrile malonique	0,08	»
Nitrile α oxybutyrique	0,008	»	Nitrile succinique	2,0	»
Nitrile β oxybutyrique	5,0	»	Nitrile pyrotartrique	1,30	»

En ce qui concerne l'intoxication provoquée par ces poisons nitriliques chez le pigeon, on peut dire d'une manière générale, comme le démontre

(1) Heymans et Masoin ; loc. cit., p. 95 et 96.

la colonne des observations de nos tableaux, qu'elle présente un caractère familial, il faut peut-être en excepter l'acide cyanacétique, son éther et le benzonitrile. Après une période d'excitation à peine marquée, s'installe peu à peu de la parésie, une diminution des réflexes, puis la paralysie, accompagnée de dyspnée, et à ce stade éclatent souvent des convulsions très violentes se terminant par la mort.

Ce qui différencie surtout l'intoxication par ces divers nitriles, c'est la marche plus ou moins rapide avec laquelle elle évolue. En ne tenant compte que de la rapidité approximative avec laquelle survient la mort, à la suite de l'injection de la dose simplement mortelle, on peut classer les nitriles en une série à la tête de laquelle se trouve le cyanure de potassium comme poison le plus rapide, et à la fin le nitrile développant le plus lentement son action toxique, à savoir le benzonitrile.

Voici l'ordre dans lequel nous les groupons à ce point de vue :

TABLEAU XXI. — *Durée de survie après injection de la dose simplement mortelle.*

Cyanure de K (en HCN)	4 minutes	Isobutyronitrile	1 h. 30′
Chloralnitrile	4 »	Acide cyanacétique	2 h. 50′
Acétonecyanhydrine	5 »	Nitrile malonique	3 heures
Amygdalonitrile	7 »	Nitrile succinique	4 h. 40′
Lactonitrile	20 »	Nitrile pyrotartrique	7 heures
Nitrile α oxybutyrique	25 »	Nitrile β oxybutyrique	7 »
Cyanacétate d'éthyle	45 »	Benzylnitrile	15 »
Isovaléronitrile	50 »	Acétonitrile	23 »
Butyronitrile	1 heure	Tolunitrile ortho	23 »
Isocapronitrile	1 »	Benzonitrile	50 »
Propionitrile	1 h. 20′		

Nous avons donc affaire d'une part à des poisons pour ainsi dire foudroyants, tels le cyanure de K, le chloralnitrile, etc., et d'autre part, à des poisons plus lents, ne tuant qu'après un laps de temps prolongé — benzonitrile, acétonitrile, etc. La raison de cette différence dans la vitesse de l'action toxique est peut-être due à ce que les premiers se décomposent rapidement, instantanément, tandis que les autres ne cèdent que peu à peu le radical CN.

De fait, des expériences encore inédites du Professeur HEYMANS, il résulte que la dose maximale de KCN, de $CN\text{-}CH_2\text{-}CN$, de $CH_3\text{-}CN$ qu'on peut administrer à un lapin par doses fractionnées non mortelles dans l'espace de deux jours par exemple, converge vers une même dose de CN, quel que soit le composé cyanogéné renfermant CN.

Pour comparer la toxicité de ces diverses substances entre elles, il ne

TABLEAU XXII. — *Toxicité comparée des nitriles.*

	Composés cyanogenés	Formules	Poids moléculaire	Toxicité absolue p^r gr. d'animal en mgr.	PIGEON Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	PIGEON Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1	GRENOUILLE Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	GRENOUILLE Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1	LAPIN Dose isotoxique relative KCN (HCN) = 1	LAPIN Dose isotoxique moléculaire KCN (HCN) = 1
Cyanure alcalin	Cyanure de K (HCN)	KCN (en HCN)	27	0,0015	1	1	1	1	1	1
Mononitriles gras — normaux	Acétonitrile	$CH_3\text{-}CN$	41	4	2666	1755	151	99	35	23
	Propionitrile	$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CN$	55	1,25	833	409	133	65	21	10,3
	Butyronitrile	$CH_3\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$	69	1,10	733	286	51	20	3	1,17
Mononitriles gras — iso-homologues	Isobutyronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}CN$	69	2,50	1666	651	83	46	3	1,17
	Isovaléronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}CH_2\text{-}CN$	83	1,25	833	271	66	20	15	4,9
	Isocapronitrile	$\frac{CH_3}{CH_3} > CH\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$	97	0,29	193	53	26	7,6	30	8
Monitriles alcools	Lactonitrile	$CH_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$	71	0,010	6	2,28	5	1,9	1,6	0,63
	Chloralnitrile	$CCl_3\text{-}CH(OH)\text{-}CN$	243	0,012	8	0,922				
	Nitrile α oxybutyrique	$CN\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}CH_3$	86	0,008	5	1,59				
	Nitrile β oxybutyrique	$CN\text{-}CH_2\text{-}CH(OH)\text{-}CH_3$	86	5	3333	1058				
	Nitrile γ oxybutyrique	$CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2(OH)$	86	> 5						
	Amygdalonitrile	$C_6H_5\text{-}CH(OH)\text{-}CN$	133	0,022	14	2,83	10	2,03	2	0.4
	Acétonecyanhydrine	$CN\text{-}C(OH) < \frac{CH_3}{CH_3}$	85	0,005	3	0,941	2,5	0,79		
Mononitriles aromatiques	Benzonitrile	$C_6H_5\text{-}CN$	103	0,50	333	87	28	7,33	66	17
	Benzylnitrile	$C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}CN$	117	0,12	80	19	25	5,7	16	3,6
	Tolunitrile ortho	$C_6H_4 < \frac{CN}{CH_3}$	117	0,50	333	98	16	3,6	20	4,6
Mononitriles acides	Acide cyanacétique	$CN\text{-}CH_2\text{-}COOH$	85	1,75	1165	370	33	10	666	211
	Cyanacétate d'éthyle	$CN\text{-}CH_2\text{-}CO_2(C_2H_5)$	113	1,75	1165	278	66	14,8	500	119
Dinitriles normaux	Nitrile malonique	$CN\text{-}(CH_2)\text{-}CN$	66	0,08	53	21	1,6	0,24	2,1	0,82
	Nitrile succinique	$CN\text{-}(CH_2)_2\text{-}CN$	80	2	1333	448	16	2	12	4
	Nitrile pyrotartrique	$CN\text{-}(CH_2)_3\text{-}CN$	94	1,30	866	256	50	14	6	1,6

faut pas tant considérer la dose mortelle par gramme d'animal que l'action toxique de la molécule elle-même. C'est ce que nous faisons ressortir dans le tableau de la p. 21, dans lequel nous mettons en regard de chaque composé nitrilique, la toxicité absolue, la dose isotoxique relative, et la dose isotoxique moléculaire.

Nous rapportons la dose isotoxique relative, ainsi que l'isotoxie moléculaire, à la toxicité de KCN calculé en HCN, dont la molécule est prise comme unité toxique. Enfin, pour compléter la comparaison de l'action de ces poisons sur les différentes espèces animales, il nous a semblé intéressant d'adjoindre à ce tableau les chiffres relatifs à la toxicité moléculaire de ces mêmes nitriles chez le lapin et la grenouille. Nous avons puisé ces données dans les résultats des recherches effectuées par les auteurs signalés au début.

De ce tableau de la p. 21 nous déduisons que la toxicité des mononitriles gras normaux chez le pigeon va en augmentant de l'acétonitrile au butyronitrile, ce qui se voit par la dose mortelle absolue et la dose isotoxique moléculaire qui devient de moins en moins grande. Le même rapport s'observe pour les mononitriles gras iso-homologues, leur toxicité croît en effet de l'isobutyronitrile à l'isocapronitrile.

Signalons encore, pour ce qui regarde l'isomérie, que c'est le composé normal qui présente la toxicité la plus élevée, le butyronitrile possède en effet une toxicité plus forte que l'isobutyronitrile.

	Dose mortelle	Dose isotoxique moléculaire		Dose mortelle	Dose isotoxique moléculaire
Acétonitrile	4,0 mgr.	1755	Isobutyronitrile	2,5 mgr.	651
Propionitrile	1,25 »	409	Isovaléronitrile	1,25 »	271
Butyronitrile	1,10 »	286	Isocapronitrile	0,29 »	53

En résumé, étant donné qu'une molécule de HCN provoque tel effet toxique, il en faut 1755 d'acétonitrile, 409 de propionitrile, 286 de butyronitrile, 651 d'isobutyronitrile, 271 d'isovaléronitrile ou 53 d'isocapronitrile, pour déterminer le même résultat.

Pour les nitriles alcools α, nous voyons (tabl. XXII) que ceux-ci sont doués d'une toxicité excessivement élevée, se rapprochant de très près de celle de HCN, et la dépassant même pour quelques uns d'entre eux.

Il en est tout autrement pour les nitriles alcools β et γ oxybutyriques, c'est ainsi que le nitrile β est près de mille fois moins toxique que l'α; la dose mortelle de ce dernier étant de 0,008 mgr. et de 5 mgr. pour le premier.

A ce point de vue, considérons en particulier les trois nitriles oxybu-

tyriques α, β et γ. Tandis que la dose mortelle du butyronitrile est de 1,10 mgr. par gramme, et celle de l'isobutyronitrile de 2,5 mgr. par gramme, celle du nitrile α oxybutyrique n'est que de 0,008 par gramme; leur toxicité moléculaire est donc dans le rapport de :

286	651	1,59
Butyronitrile.	Isobutyronitrile.	Nitrile α oxybutyrique.

D'où il résulte que l'introduction de OH dans le radical hydrocarboné voisin de CN, exalte considérablement la toxicité de CN, conférant au nitrile α oxybutyrique à peu près la toxicité de l'acide cyanhydrique.

Cette même influence de OH s'observe pour l'acétonecyanhydrine, comparée à l'isobutyronitrile :

Isobutyronitrile $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH\text{-}CN$. Dose mortelle 2,50 mgr.

Acétonecyanhydrine $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C(OH)\text{-}CN$ » » 0,005 mgr.

Nous observons en outre que l'influence de OH sur le pouvoir toxique de CN, non seulement disparaît lorsqu'il se trouve en position β ou γ, mais agit très manifestement en sens inverse, au point d'abaisser considérablement le pouvoir toxique. En effet, la toxicité du nitrile oxybutyrique β n'est que de 5 mgr. par gramme, alors que celle du butyronitrile et de l'isobutyronitrile est respectivement de 1,10 mgr. et de 2,5 mgr. par gramme.

Nous en concluons donc :

α) Que l'influence du groupement OH, dès que celui-ci est en voisinage immédiat de CN, augmente notablement la toxicité d'un nitrile.

β) Que ce pouvoir toxique est diminué dans de fortes proportions, quand le même groupement OH se trouve placé dans un radical éloigné de CN.

En considérant la dose isotoxique moléculaire des nitriles alcools α, on voit que celle-ci progresse du chloralnitrile à l'amygdalonitrile.

	Dose isotoxique moléculaire.
Chloralnitrile	0,922.
Acétonecyanhydrine	0,941.
Nitrile α oxybutyrique	1,59.
Lactonitrile	2,28.
Amygdalonitrile	2,83.

Les deux nitriles acides, l'acide cyanacétique et son éther présentent une toxicité relativement faible; elle est légèrement plus forte pour le cyanacétate d'éthyle que pour l'acide cyanacétique.

	Dose isotoxique moléculaire.
Cyanacétate d'éthyle	278.
Acide cyanacétique	370.

Le nitrile malonique est un poison énergique tandis que les deux

autres ne développent que des propriétés toxiques relativement peu élevées ; leurs doses isotoxiques moléculaires sont dans le rapport :

21	448	256
Nitrile malonique.	Nitrile succinique.	Nitrile pyrotartrique.

Enfin pour ce qui regarde les mononitriles aromatiques, leur dose isotoxique moléculaire est supérieure à celle des mononitriles gras et des nitriles succinique et pyrotartrique, mais inférieure à celle des nitriles alcools α.

	Dose isotoxique moléculaire.
Benzylnitrile	19
Benzonitrile	87
Tolunitrile ortho	98

Leur toxicité se range donc entre ces deux catégories, nitriles gras et dinitriles normaux d'une part, et nitriles alcools α d'autre part.

Comparons actuellement la toxicité de ces nombreux poisons cyanogénés chez le pigeon, avec celle qu'ils exercent chez la grenouille et chez le lapin, et qui se trouve indiquée en regard dans le tableau XXII. Des divers résultats qui s'y trouvent consignés nous déduisons que :

1° La toxicité moléculaire des mononitriles gras normaux augmente chez les trois espèces animales avec le poids moléculaire ; il en est de même pour les mononitriles gras iso-homologues chez la grenouille et le pigeon, tandis qu'elle diminue chez le lapin.

2° La toxicité des nitriles alcools α est également très élevée chez les trois espèces, oscillant toujours autour de celle de HCN.

3° Les trois dinitriles présentent la même variation de toxicité chez le lapin et le pigeon, mais non chez la grenouille.

4° A part le tolunitrile ortho chez la grenouille, les trois nitriles aromatiques se comportent d'une manière analogue, chez la grenouille, le pigeon et le lapin.

On voit ainsi que chez les trois classes de vertébrés, les nitriles nombreux et variés que nous avons étudiés agissent d'une façon très analogue, à part les exceptions signalées dont la raison nous échappe, mais qui doit être recherchée, sans doute, dans la constitution chimique différente des sujets d'expérience.

Une autre question qui se pose est celle de savoir à quoi pourrait être due la différence de toxicité, même chez les nitriles normaux et iso-homologues, développée par ces composés renfermant tous le même principe toxique, CN. Deux hypothèses peuvent, nous semble-t-il, être formulées à ce sujet. Ou bien, le radical CN se détachant d'abord du reste de la molécule se combine ensuite par le côté carbone — C ≡ N avec la

substance vivante (action nitrilique). Ou bien le radical CN sans se détacher de la molécule avec laquelle il est introduit dans l'organisme se combine directement avec la substance vivante par les deux valences de l'azote — C ≡ N ═, celui-ci se comportant alors comme pentavalent. Tandis que dans le premier cas l'action toxique est précédée de la mise en liberté de CN, dans le second cas la molécule cyanogénée peut agir comme telle sans se désagréger. En admettant que le mécanisme intime de l'action toxique soit isonitrilique, la différence de la toxicité doit s'expliquer par la différence de puissance de combinaison de l'azote, d'après la molécule dans laquelle il se trouve. Au contraire, si tous ces composés cyanogénés agissent en développant une action nitrilique par la mise en liberté du groupement CN, la différence de toxicité doit trouver sa raison dans la stabilité plus ou moins grande de ces composés cyanogénés vis-à-vis des actions décomposantes qu'ils rencontrent au sein de l'organisme.

Pour le moment nous sommes forcé d'avouer que nous manquons de données suffisantes nous permettant de démontrer, ou même de rendre probable, quelle hypothèse est la vraie. Toutefois comme le groupement CN de presque tous les nitriles est, chez le lapin au moins, neutralisé et éliminé sous forme de CNS, nous inclinons à admettre que la différence de toxicité résulte d'une différence de stabilité; ce qui est encore confirmé par le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude, par les données chimiques sur la stabilité de ces différents corps, ainsi que par l'évolution de l'intoxication.

B. — Action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-a-vis des nitriles.

Avant de pouvoir aborder l'étude de l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis des nitriles, il fallait déterminer préalablement la dose mortelle de ce sel chez le pigeon.

TABLEAU XXIII. — *Hyposulfite de soude.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité d'Hyposulf. de soude		Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.		
1	377	377	1	—	Rien.
2	312	468	1,5	—	»
3	370	740	2	+	Mort après 10 à 15 heures.
4	300	900	3	+	» » » » » »

Comme il ressort de ce tableau cette substance ne devient mortelle qu'à partir de 2 milligr. par gramme d'animal, la mort survenant environ



au bout d'une quinzaine d'heures, à la suite de symptômes qui permettent de supposer qu'elle est due à une action saline, soit à une déshydratation trop forte des tissus.

La dose de 1,5 mgr., et à fortiori celle de 1 mgr., ne provoque aucun symptôme. Dans nos essais de désintoxication, c'est cette dernière dose que nous avons injectée en solution aqueuse, environ une demi-heure avant d'administrer le poison. Dans nos solutions nous avons toujours décompté l'eau de cristallisation que renferme $Na_2S_2O_3$.

Nous avons essayé, successivement, l'action de $Na_2S_2O_3$ vis-à-vis de tous les nitriles précités. Sur l'intoxication de plusieurs d'entre eux, l'hyposulfite de soude est absolument sans influence; ce sont les mononitriles gras normaux et iso, les monitriles acides, les monitriles aromatiques, et le nitrile succinique.

Vis-à-vis des autres composés cyanogénés, l'hyposulfite développe une action antitoxique, ainsi que le démontrent les tableaux suivants :

TABLEAU XXIV. — *Cyanure de potassium et Hyposulfite.*

KCN (en HCN). Dose mortelle = 0,0015 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	KCN(HCN) par animal en mgr.	KCN(HCN) par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	387	387	1	0,580	0,0015	1	—	Rien présenté.
2	312	312	1	0,624	0,0020	1 1/3	—	» »
3	378	378	1	0,850	0,0022	1 1/2	—	» »
4	319	319	1	0,795	0,0025	1 2/3	—	De suite après l'injection de KCN l'animal tombe. 17 minutes après redevient normal.
5	375	375	1	1,115	0,0030	2	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 5 minutes.

TABLEAU XXV. — *Lactonitrile et Hyposulfite.*

Lactonitrile. Dose mortelle = 0,010 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Lactonitrile par animal en mgr.	Lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	310	310	1	4,65	0,015	1 1/2	—	Rien présenté.
2	410	410	1	9	0,022	2 1/5	—	Perte de l'équilibre. Parésie disparaissant peu à peu. Durée d'intoxication 20 à 25 minutes.
3	430	430	1	12,9	0,03	3	—	Parésie. Dyspnée disparaissant progressivement. Durée d'intoxication 35 à 40 minutes.
4	360	360	1	14,4	0,04	4	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 20 minutes.

TABLEAU XXVI. — *Chloralnitrile et Hyposulfite.*

Chloralnitrile. Dose mortelle = 0,012 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Chloralnitrile par animal en mgr.	Chloralnitrile par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	335	335	1	4,020	0,012	1	—	Parésie. Convulsions. Durée d'intoxication 20 minutes.
2	346	346	1	4,498	0,013	1 1/12	—	Idem. Durée d'intoxic. 6 minutes.
3	315	315	1	4,410	0,014	1 1/6	—	» » » 3 »
4	300	300	1	4,500	0,015	1 1/4	+	» Mort en 1' 30''.

TABLEAU XXVII. — *Nitrile α oxybutyrique et Hyposulfite.*

Nitrile α oxybutyrique. Dose mortelle = 0,008 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Nitrile α oxybutyrique par animal en mgr.	Nitrile α oxybutyrique par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	315	315	1	2,520	0,008	1	—	Rien.
2	275	275	1	4,40	0,016	2	—	»
3	320	320	1	6,40	0,020	2,5	—	Légère parésie se manifestant tardivement. Durée d'intoxication 15 heures environ.
4	370	370	1	11,84	0,032	4	—	Mêmes symptômes. Durée d'intoxication 20 heures environ.
5	290	290	1	15,60	0,040	5	+	Dyspnée. Convulsions. Mort après 25 minutes.

TABLEAU XXVIII. — *Amygdalonitrile et Hyposulfite.*

Amygdalonitrile. Dose mortelle = 0,022 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$ par animal en mgr.	$Na_2S_2O_3$ par gr. d'animal en mgr.	Amygdalon. par animal en mgr.	Amygdalon. par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	410	410	1	10,25	0,025	1 1/7	—	L'animal tombe. Dyspnée. Redevient normal. Durée d'intoxication 20 minutes environ.
2	270	270	1	8,10	0,030	1 1/3	+	Convulsions. Mort après 4 minutes.
3	360	360	1	12,6	0,035	1 1/2	+	» » » 4 »
4	296	296	1	14,8	0,050	2	+	» » » 4 »

TABLEAU XXIX. — *Acétonecyanhydrine et Hyposulfite.*

Acétonecyanhydrine. Dose mortelle = 0,005 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Acétone-cyanhydrine		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	342	342	1	1,710	0,005	1	—	Vacille, tombe. Convulsions. Durée d'intoxication 7 minutes.
2	314	314	1	1,884	0,006	1 1/5	—	Légers vacillements ne durant qu'une minute environ.
3	342	342	1	2,394	0,007	1 2/5	+	Convulsions, paralysie. Mort en 3 minutes.

TABLEAU XXX. — *Nitrile malonique et Hyposulfite.*

Nitrile malonique Dose mortelle = 0,08 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Nitrile malonique		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	305	305	1	24	0,08	1	—	Parésie légère. Durée d'intoxication : 6 heures environ.
2	320	320	1	28,8	0,09	1 1/8	+	Parésie. Paralysie. Mort en 7 à 10 heures.
3	410	410	1	41	0,10	1 1/4	+	Parésie, disparaissant après 2 h. 30', est trouvé mort 20 heures après.
4	355	355	1	43	0,12	1 1/2	+	Convulsions. Paralysie. Mort après 2 h. 20'.

TABLEAU XXXI. — *Nitrile pyrotartrique et Hyposulfite.*

Nitrile pyrotartrique. Dose mortelle = 1,30 mgr. par gramme.

No	Poids en gr.	$Na_2S_2O_3$		Nitrile pyrotartrique		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.			
1	342	342	1	444	1,30	1	—	Rien.
2	330	455	1,5	429	1,30	1	+	Mort après 7 à 10 heures.
3	410	410	1	553	1,35	1 1/26	+	Parésie. Redevient normal, mais meurt après 5 jours.
4	297	297	1	445	1,50	1 1/9	+	Mort après 22 heures.
5	218	218	1	523	2,4	1 4/5	+	Convulsions. Mort après 1 h. 30'.

Tels sont les résultats que nous ont fourni nos divers essais ; ainsi que le démontre cette suite de tableaux, l'hyposulfite de soude présente réellement une action antitoxique chez le pigeon vis-à-vis de ces nitriles. Afin de mieux faire ressortir ce pouvoir désintoxicant, nous donnons le tableau synoptique ci-contre.

TABLEAU XXXII. — *Pouvoir antitoxique de l'Hyposulfite de soude.*

	Vis-à-vis de	Formules	Dose maximale désintoxiquée en mgr.	Dose mortelle simple en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
1	Cyanure de K (en HCN)	KCN	0,0025	0,0015	1 2/3
2	Acétonitrile	CH_3-CN		1	
3	Propionitrile	CH_3-CH_2-CN		1,25	
4	Butyronitrile	CH_3-$(CH_2)_2$-CN		1,10	
5	Isobutyronitrile	$(CH_3)_2$-CH-CN		2,50	
6	Isovaléronitrile	$(CH_3)_2$-CH-CH_2-CN		1,25	
7	Isocapronitrile	$(CH_3)_2$-CH-$(CH_2)_2$-CN		0,29	
8	Lactonitrile	CH_3-CH(OH)-CN	0,030	0,010	3
9	Chloralnitrile	CCl_3-CH(OH)-CN	0,014	1,012	1 1/6
10	Nitrile α oxybutyrique	CH_3-CH_2-CH(OH)-CN	0,032	0,008	4
11	Amygdalonitrile	C_6H_5-CH(OH)CN	0,025	0,022	1 1/7
12	Acétonecyanhydrine	$(CH_3)_2$-C(OH)-CN	0,006	0,005	1 1/5
13	Acide cyanacétique	CN-CH_2-COOH		1,75	
14	Cyanacétate d'Ethyle	CN-CH_2-CO_2-C_2H_5		1,75	
15	Benzonitrile	C_6H_5-CN		0,50	
16	Benzylnitrile	C_6H_5-CH_2-CN		0,12	
17	Tolunitrile ortho	C_6H_4-CH_3-CN		0,50	
18	Nitrile malonique	CN-CH_2-CN	0,080	0,080	1
19	Nitrile succinique	CN-(CH_2)-$_2$CN		2	
20	Nitrile pyrotartrique	CN-$(CH_2)_3$-CN		1,30	

Ce tableau établit clairement que l'hyposulfite est actif vis-à-vis du cyanure de potassium d'abord, ensuite vis-à-vis de tous les nitriles alcools α, et du nitrile malonique.

Comme les travaux de LANG, HEYMANS et MASOIN, VERBRUGGE l'ont démontré pour la grenouille et le lapin, la raison ou l'absence de cette désintoxication par $Na_2S_2O_3$ réside dans le fait que le radical CN se combine au groupement de NaS de $\genfrac{}{}{0pt}{}{NaO}{NaS} > SO_2$ et forme du sulfocyanure de Na, lequel est peu toxique chez les mammifères, mais très toxique chez la grenouille.

Avant de chercher à expliquer la désintoxication des nitriles cités plus haut par $Na_2S_2O_3$ in vivo chez le pigeon, voyons si le poison et le contre-poison réagissent in vitro et donnent lieu à la formation de NaCNS. Dans ce but nous avons mélangé dans des éprouvettes des quantités équimoléculaires de $Na_2S_2O_3$ et de nitrile, puis, 15 à 30 minutes plus tard, nous avons traité ce mélange d'après la méthode de BRUYLANTS(1) pour la recherche de

(1) Bull. de l'Ac. r. de méd. de Belgique, vol. II, p. 18.



CNS — acidification par H_2SO_4, extraction par l'éther, addition de NH_3, acidification par HNO_3 et addition de Fe_2Cl_6. — De ces analyses il résulte qu'il suffit de mettre les nitriles alcools α ou le cyanure de K en présence de $Na_2S_2O_3$, et de traiter ensuite le liquide par la méthode indiquée, pour obtenir la réaction du sulfocyanure, c'est-à-dire une coloration rouge par le chlorure ferrique.

D'autre part, les fèces des pigeons intoxiqués simplement par n'importe quel nitrile ne contiennent pas de CNS, tandis que ceux des pigeons empoisonnés par KCN, ou un nitrile alcool α, et désempoisonnés par $Na_2S_2O_3$, donnent la réaction de CNS. D'où nous concluons comme l'ont montré Heymans et Masoin pour le KCN (1) et $Na_2S_2O_3$ chez le lapin, que l'hyposulfite chez le pigeon agit sur les nitriles désintoxiqués, par simple réaction chimique in vivo, d'une manière préventive et non pas curative. Aussi le pouvoir désintoxicant est-il en rapport inverse de la rapidité d'action des poisons neutralisés. La dose simplement mortelle de KCN, du chloralnitrile, de l'acétocyanhydrine et de l'amygdalonitrile tue en moyenne après 4 à 7 minutes (Tableau XXI, page 20) et le pouvoir antitoxique de $Na_2S_2O_3$ égale seulement une à deux doses mortelles. Par contre la dose simplement mortelle du lactonitrile et du nitrile α oxybutyrique ne tue qu'après vingt à vingt-cinq minutes, c'est ce qui explique pourquoi l'hyposulfite injecté préalablement parvient à neutraliser trois et quatre fois la dose mortelle de ces nitriles.

Vis-à-vis du nitrile malonique, et peut-être vis-à-vis des autres dinitriles, $Na_2S_2O_3$ se montre également actif, mais grâce à un mécanisme chimique différent de celui vis-à-vis des nitriles alcools α et des cyanures, car ils ne forment pas de CNS in vitro.

Ces conclusions sont encore confirmées par les expériences suivantes. Etant donné que l'antidotisme de $Na_2S_2O_3$ est dû à la production de sulfocyanure, nous avons déterminé la toxicité de ce dernier. Pour ce, nous nous sommes servi de sulfocyanure de potassium en solution aqueuse, l'action de K étant négligeable à ces doses.

La dose mortelle de KCNS étant 0,75 mgr. par gramme d'animal, calculons à présent quelle est la quantité maximale de ce sel qui pourrait se former à la suite de l'administration de $Na_2S_2O_3$; nous verrons ainsi si les cas de mort sont dus au sulfocyanure formé en quantité mortelle, ou non, et

(1) Heymans et Masoin : *L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium*. Arch. de Pharmacod., vol. III, fasc. III, p. 357, 1897.



si la quantité d'hyposulfite injectée — 1 mgr. par gramme — était suffisante. Le tableau suivant résume ces diverses données; nous en excluons les nitriles pour lesquels nous n'avons obtenu aucune désintoxication.

TABLEAU XXXIII. — *Toxicité du Sulfocyanure de potassium.*

No	Poids de l'animal en gr.	Sulfocyanure de potassium		Survie — Mort +	OBSERVATIONS
		par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.		
1	390	195	0,50	—	Parésie. Respiration ralentie. Durée d'intoxication 13 à 24 heures.
2	335	251	0,75	+	Parésie. Paralysie. Mort en-déans 24 heures.
3	330	330	1	+	» » » » » »
4	340	510	1,5	+	» » » » » »
5	325	650	2	+	» » » » » »

TABLEAU XXXIV.

NITRILES	Poids moléculaire	Dose mortelle	Quantité de KCNS par gr. que forme la dose mortelle	Quantité correspondante de $Na_2S_2O_3$ par gramme à la quantité de KCNS formé	Quantité de KCNS par gr. formé par la dose maximale désintoxiquée	Quantité correspondante de $Na_2S_2O_3$ par gramme à la quantité de KCNS formé
		mgr.	mgr.	mgr.	mgr.	mgr.
Cyanure de K	65	0,0015	0,00222	0,00434	0,0037	0,0072
Lactonitrile	71	0,010	0,0136	0,0266	0,0408	0,0798
Chloralnitrile	173	0,012	0,0067	0,0067	0,0078	0,0078
Nitrile α oxybutyrique .	81	0,008	0,009129	0,01785	0,036516	0,0712
Amygdalonitrile . . .	133	0,022	0,016	0,0313	0,018	0,0347
Acétonecyanhydrine . .	85	0,005	0,0057	0,0111	0,0068	0,0133
Nitrile malonique . . .	66	0,08	0,2351	0,4605	0,2351	0,4605
» succinique . . .	80	2	4,85	9,35		
» pyrotartrique . .	94	1,3	2,683	5,25		

Il ressort de ce tableau que pour les doses données de KCN, lactonitrile, chloralnitrile, nitrile α oxybutyrique, amygdalonitrile, acétonecyanhydrine ou nitrile malonique, l'hyposulfite de soude introduit dans l'organisme se trouvait en quantité suffisante pour les neutraliser, et que le sulfocyanure formé ne pouvait provoquer la mort. D'autre part, pour les nitriles succinique et pyrotartrique la dose de $Na_2S_2O_3$ donnée est insuffisante pour neutraliser la dose mortelle respective, et de plus la quantité de sulfocyanure — si celui-ci se forme — est mortelle.

Etant admis que l'hyposulflte de soude n'agit sur les nitriles précités, que préventivement, pour autant que CN ne soit pas encore combiné avec la substance vivante (des éléments nerveux), on comprend qu'il se montre totalement inactif vis-à-vis des nitriles pour lesquels il n'a aucune affinité

in vitro; que ceux-ci développent une action nitrilique ou isonitrilique puisqu'elle se passe dans les cellules sans que la molécule cyanogénée n'exerce d'affinité pour $Na_2S_2O_3$, son action toxique ne sera nullement influencée. En tous cas, l'inactivité de l'hyposulfite de soude n'est pas due à ce que le sulfocyanure formé soit aussi toxique que le nitrile injecté, comme tendent à le démontrer pour la grenouille les expériences de Verbrugge.

Comme nous l'indiquions déjà plus haut, le pigeon n'élimine du sulfocyanure qu'après administration simultanée d'hyposulfite et d'un nitrile donnant déjà CNS in vitro; dans tous les autres cas, les excreta ne renferment pas de sulfocyanure. Donc la désintoxication physiologique se faisant chez les mammifères par la formation de CNS n'existe pas chez le pigeon. C'est ce qui résulte des nombreuses recherches que nous avons entreprises spécialement dans ce but, surtout avec KCN, le chloralnitrile, l'acétonitrile, et l'acide cyanacétique. Chacun de ces poisons était administré tous les jours à une dose non mortelle à trois pigeons et cela pendant sept jours; leurs excreta de toute cette période furent réunis et soumis à l'analyse au point de vue du sulfocyanure, d'après la méthode de Bruylants. Le résultats de ces analyses furent toujours négatifs.

Nous concluons donc que chez le pigeon, le radical CN, quelque soit le composé qui l'importe dans cet organisme ne forme pas de sulfocyanure, et que le mécanisme de la désintoxication physiologique ne consiste pas en une sulfuration de CN.

DEUXIÈME PARTIE.

Pouvoir antitoxique des sels de métaux lourds vis-à-vis des nitriles.

En 1894 Johann Antal(1) a publié des expériences faites sur le lapin, d'où il conclut que le nitrate de cobalt est un antidote du cyanure de potassium, même après absorption de ce dernier. A notre connaissance ces recherches n'ont été répétées que par Lang(2) et n'ont pas été étendues à d'autres espèces animales(3).

(1) Johann Antal : *Experimentelle Untersuchungen zur Therapie der Cyanvergiftungen.* Ungarisches Archiv für Medizin, III. Band, 2. Heft, p. 117, 1894.

(2) S. Lang : *Studien über Entgiftungstherapie.* Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, 1895, Bd. XXXVI, S. 75.

(3) Au moment de mettre sous presse nous voyons annoncée dans le Physiologiste

C'est en partant de cette donnée que nous avons examiné d'une façon systématique, quelle est l'action antitoxique des sels de métaux lourds sur l'intoxication que provoquent les nitriles.

Les sels de métaux que nous avons employés dans nos investigations sont le nitrate de cobalt $Co(NO_3)_2$, le nitrate de nickel $Ni(NO_3)_2$, le sulfate de cuivre $CuSO_4$ et le sulfate ferreux $FeSO_4$.

Nos expériences ont porté sur la grenouille, le pigeon et le lapin. Nous avons dû préalablement déterminer la dose mortelle simple des sels employés, afin de donner ensuite dans nos essais de désintoxication une dose non mortelle de l'antidote.

Nous avons réservé au nitrate de cobalt la plus large part de l'étude que nous avons entreprise, accordant au nickel, au cuivre et au fer une part moins grande. Nous commençons l'exposé de nos recherches par ce qui a trait au cobalt.

A. — Toxicité du nitrate de cobalt.

1° *Grenouille.* — Dans le cours de nos essais nous nous sommes toujours servi de solutions aqueuses de $Co(NO_3)_2$ desquelles nous avons déduit l'eau de cristallisation.

Le $Co(NO_3)_2$ fut administré en injection hypodermique dans le sac lymphatique dorsal, ou bien de bas en haut sous la peau de la cuisse en jetant une ligature en deçà de la piqûre d'injection pour empêcher le reflux du liquide.

TABLEAU XXXV. — *Grenouille et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	21,5	0,05	1,07	—	Légère parésie durant 2 à 3 heures.
2	22	0,05	1,10	—	» » » » »
3	17	0,10	1,7	—	» » » » »
4	18	0,10	1,8	—	» » » » »
5	27,5	0,15	4,12	+	Parésie. Contractures dans les muscles abdominaux. Mort après 46 heures environ.
6	27	0,20	5,4	+	Id. Mort après 60 heures environ.
7	31	0,25	7,75	+	» » » 60 » »
8	12,5	0,50	6,25	+	» » » 30 » »
9	17	1	17	+	» » » 1 h. 10'.

Russe, 1899, p. 228, la publication suivante : MOSSACHWILI : *Sur l'influence du sel azotique et du protoxyde de cobalt comme antidote pendant l'empoisonnement par les combinaisons cyaniques.* Travail publié en langue russe dont nous n'avons pû prendre connaissance.



La dose simplement mortelle de $Co(NO_3)_2$ chez la grenouille est donc de 0,15 mgr. environ par gramme d'animal. Quant à la dose de 0,10 mgr. par gramme employée ultérieurement dans les recherches de désintoxication, elle n'amène pas la mort ; elle provoque seulement quelques symptômes passagers de parésie, et quelques phénomènes réflexes, car le $Co(NO_3)_2$, sel de métal lourd, développe à cette dose une action locale légèrement caustique.

2° *Pigeon.* — Pour administrer les solutions de $Co(NO_3)_2$ chez cet animal, nous avons eu recours à l'injection intramusculaire pratiquée dans la masse des muscles pectoraux.

TABLEAU XXXVI. — *Pigeon et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	325	0,04	13	—	Rien de spécial.
2	320	0,04	12,8	—	» » »
3	325	0,05	16	—	» » »
4	400	0,05	20	+	Respir. irrégul. saccadée. Convuls. Mort en 6 min.
5	380	0,05	19	—	» » vomissements. Durée 1 à 2 heures.
6	315	0,10	31,5	+	Mort en 17 à 18 heures.
7	350	0,50	175	+	Parésie. Ralentissement de la circulation. Mort en 5 à 10 heures.
8	340	0,50	170	+	Mort foudroyante en 2 minutes.

L'inspection de ce tableau indique que la dose mortelle de $Co(NO_3)_2$ chez le pigeon, se trouve entre 0,10 mgr. et 0,05 mgr. par gramme d'animal. La dose dont nous nous sommes servi plus loin est de 0,04 mgr. par gramme, dose qui ne provoque généralement aucun symptôme marqué. Faisons remarquer en passant que la marche de l'intoxication par le $Co(NO_3)_2$ est assez irrégulière chez le pigeon. Ainsi le pigeon n° 4 meurt

TABLEAU XXXVII. — *Lapin et Nitrate de cobalt.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1350	50	67,5	—	Respiration accélérée.
2	1280	75	96	+	Parésie. Dyspnée. Mort en 46 heures environ.
3	1515	100	151	+	» » « » 60 » »
4	1550	120	186	+	» » » » 20 » »
5	1680	150	252	+	» » » » 22 » »
6	1010	200	202	+	Parésie. Respiration accélérée. Paralysie. Mort après 5 à 10 heures.

au bout de 6 minutes, alors que pour des doses bien supérieures, la survie dure des heures.

3° *Lapin.* — C'est encore à l'injection hypodermique que nous avons eu recours, pour l'essai des différentes doses de $Co(NO_3)_2$.

La dose mortelle simple est donc 75 mgr. par kilogramme de lapin, la dose de 50 mgr. par kilogramme est bien supportée, ne provoquant qu'une légère parésie; c'est cette dose que nous avons employée plus loin comme antidote des nitriles.

Au sujet de la dose mortelle de nitrate de cobalt, ouvrons ici une parenthèse. J. ANTAL, dans ses expériences de désintoxication a administré ce sel en injection hypodermique, et également par voie stomacale; après ce dernier mode d'administration, il prétend que « l'action toxique du sel de cobalt, dépend uniquement de la concentration de ses solutions(1) ». Il appuie cette assertion sur les expériences suivantes, dont nous donnons les protocoles :

1° Lapin blanc. Poids 1050 gr.

A 12 h 49', reçoit per os 20 c.c. d'une solution à 5 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 1 gramme.

A 12 h. 59', grande émission d'urines. Respiration et circulation accélérées. Pendant le cours de l'intoxication, élimination abondante de selles et d'urine ; le lendemain, à 7 heures du matin, l'animal est trouvé mort.

2° Lapin. Poids 1020 gr.

A 4 h. 35, reçoit per os 40 c.c. d'une solution à 1 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 0,40 gr.; émission abondante d'urine.

A 4 h. 50, 30 c.c. de la même solution, soit 0,30 gr.

A 5 h. 5'. 30 c.c. » » » » 0,30 gr. L'animal survit.

En résumé donc, 20 c.c. d'une solution à 5 °/₀ de $Co(NO_3)_2$, soit 1 gr., donnés per os, tuent un lapin en 24 heures, tandis que l'administration de la même quantité, 1 gr. de ce sel, en solution à 1 °/₀, laisse l'animal en vie.

Nous avons tenu à répéter ces expériences, en nous plaçant dans les mêmes conditions.

1re Expérience.

Lapin. Poids 2112 gr., reçoit per os 2 gr. de $Co(NO_3)_2$ anhydre dissous dans 40 c.c. d'eau, donc à 5 °/₀, en 3 fois.

3 novembre : 7 h. 30', 1re dose 16 c.c. de la solution à 5 °/₀. Rien.
7 h. 45', 2e » 12 c.c. » » à 5 °/₀. »
8 h., 3e » 12 c.c. » » à 5 °/₀. »

4 novembre : 8 h. du matin, 115 c.c. d'urine brun foncé, l'animal ne présente rien de particulier.
5 h. du soir, 40 c.c. d'urines.

(1) Loc. cit., p. 122.



5 novembre : 10 h. du matin, parésie. Contraction clonique des muscles, surtout des fléchisseurs.

6 novembre : 8 h. du matin, trouvé mort.

2me Expérience.

Lapin. Poids : 1080 gr., reçoit per os 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ anhydre en solution à 1 %.

7 h. du soir, 1re dose 40 c.c. de la solution à 1 %, soit 0,40 gr. Rien.

7 h. 15' » 2e » 30 c.c. » » à 1 %, soit 0,30 gr. »

7 h. 30' » 3e » 30 c.c. » » à 1 %, soit 0,30 gr. »

7 h. 40' » parésie débutante.

8 h. » parésie franche, l'animal est étendu sur le ventre. Le lendemain matin, à 8 heures, l'animal est trouvé mort.

Comme on le voit, le lapin de l'expérience n° 2, pas plus que celui de l'expérience n° 1, ne résiste à la dose de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$, quoique administrée en solution à 1 %, dose qu'ANTAL considère dans ce cas comme non mortelle. Quoique l'auteur ne le spécifie pas, il s'agit peut-être de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté. Nous avons répété la même expérience en donnant 1 % de $Co(NO_3)_2$ hydraté. Un gramme de nitrate de Co anhydre correspond à 1,59 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté.

3me Expérience.

Lapin. Poids 1112 gr., reçoit per os 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté en solution à 1 %.

4 h. 15', 1re dose 40 c.c.

4 h. 30', 2e » 30 c.c.

4 h. 45', 3e » 30 c.c.

4 h. 47', l'animal se couche.

Le lendemain matin, à 7 heures, l'animal est trouvé mort.

Donc, la dose de 1 gr. de $Co(NO_3)_2$ hydraté (0,628 gr. anhydre) est encore mortelle pour le lapin, même quand ce sel est administré par doses fractionnées en solution à 1 %.

En réalité, la dose mortelle de $Co(NO_3)_2$ administrée par la voie stomacale, est d'environ 0,25 gr. de sel anhydre par kilogramme d'animal, soit 0,399 gr. de sel hydraté, et cela, quelle que soit la concentration de la solution (1 % ou 5 %), comme le démontrent les quatre expériences résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU XXXVIII. — $Co(NO_3)_2$ *administré per os.*

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ anhydre par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ anhydre par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1600	0,50	800	+	Parésie. Respiration ralentie, émission de selles diarrhéiques et d'urine brun foncé. Durée 17 heures environ (solution 5 %).
2	1395	0,25	348	+	Idem. Mort après 50 heures (solution 1 %).
3	1024	0,20	204	—	Parésie. Légère diurèse (solution 1 %).
4	1950	0,15	292	—	Rien de spécial. En 24 heures 100 c.c. d'urine. Selles non diarrhéiques (solution 1 %).

Nous avons borné là nos expériences dans lesquelles le sel de Co était administré par voie stomacale, car au point de vue de nos recherches ce mode d'administration présente maint inconvénient, et l'injection hypodermique doit lui être préférée.

Nous pouvons donc déjà conclure de ces recherches que la dose de $Co(NO_3)_2$ employée par ANTAL, qu'elle soit donnée en solution concentrée à 5 °/o, ou en solution diluée à 1 °/o, est mortelle pour le lapin, et que la masse de liquide, qui la dissout, n'exerce aucune influence; il en est de même pour le $Co(NO_3)_2$ donné en injection hypodermique. Nous avons tenu à vérifier cette affirmation, car si elle eut été vraie, nous n'aurions pu employer que des solutions faibles, soit à 1 °/o, dans nos essais de désintoxication, et non la solution forte à 5 °/o, qui nous permettait d'injecter le cobalt sous un petit volume.

Signalons que le lapin intoxiqué par le $Co(NO_3)_2$ en injection hypodermique ou per os présente généralement de la polyurie pendant les premières 24 heures; la diurèse immédiate, signalée par ANTAL comme constante, est au contraire, au moins exceptionnelle. L'urine émise est brun foncé et renferme du cobalt comme le démontre le précipité vert qui se forme par le ferrocyanure de K; elle est tantôt acide, tantôt alcaline et souvent albumineuse. En outre, fait intéressant, elle réduit la liqueur de FEHLING, noircit le sous-nitrate de bismuth, et enfin fermente après addition de levûre de bière. Il s'agit donc bien de sucre. Nous n'avons pas étudié la marche de cette glycosurie, mais nous l'avons rencontrée dans les très nombreuses analyses d'urine des lapins empoisonnés par le cobalt. Elle disparaît au bout de 2 à 3 jours.

B. — ACTION ANTITOXIQUE DU NITRATE DE COBALT VIS-A-VIS DES NITRILES.

Nous n'avons point fait l'essai du sel de Co, comme antidote, vis-à-vis de tous les poisons nitriliques mis à notre disposition. Nous avons seulement choisi un représentant parmi les principaux groupes de ces poisons, soit :

1° Cyanure de K. — KCN : Cyanure alcalin.

2° Acétonitrile. — CH_3-CN : Mononitrile non oxygéné de la série grasse.

3° Lactonitrile. — CH_3-CH(OH)-CN : Mononitrile alcool de la série grasse.

4° Benzonitrile. — C_6H_5-CN : Mononitrile non oxygéné de la série aromatique.

5° Amygdalonitrile. — C_6H_5-CH(OH)-CN : Mononitrile alcool de la série aromatique.



6° Nitrile malonique. — CN-CH_2-CN : Dinitrile normal.

Disons une fois pour toutes que le $Co(NO_3)_2$ en solution aqueuse à 5 % fut toujours injecté dans le cours de nos expériences, par voie hypodermique chez le lapin et la grenouille, par voie intramusculaire chez le pigeon, environ cinq minutes avant l'administration du poison nitrilique.

1° *Lapin.* — La dose de $Co(NO_3)_2$, que nous avons employée comme antidote chez cet animal fut de 50 mgr. par kilogramme de lapin.

TABLEAU XXXIX. — $Co(NO_3)_2$ *et Cyanure de potassium.*

Dose mortelle de KCN(HCN) = 3 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par animal en mgr.	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1330	56,75	50	3	3,990	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 40 minutes.
2	1805	90,25	50	3	5,415	—	Polypnée. Parésie. Durée d'intoxication 1 heure environ.
3	1700	85	50	3	5,10	+	Polypnée. Vaso-dilatation. Le lendemain paraît normal, le surlendemain mort. Durée de survie 2 jours.
4	1275	63,75	50	4,5	5,737	+	Parésie. Paralysie. Convulsions. Mort après 40 à 50 minutes.
5	1470	73,50	50	6	8,82	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 1 à 2 heures.
6	1615	80,7	50	6	9,69	+	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Mort après 34 minutes.
7	1140	57,0	50	9	10,26	—	Symptômes habituels. Durée d'intoxication 1 heure.
8	1730	86,5	50	9	15,57	+	Symptômes habituels. Mort après 30 min.

TABLEAU XL. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

La dose mortelle d'acétonitrile = 105 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1530	50	105	160	1	—	Presque pas de symptômes d'intoxication. Respiration 144 à la minute.
2	1110	50	157,5	174,8	1 1/2	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée de survie 10 à 15 heures.
3	1815	50	210	381,1	2	+	Respirat. accélérée. Parésie. Convulsions. Mort après 7 h. 30'.

TABLEAU XLI. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

La dose mortelle de lactonitrile = 5,5 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1750	50	5,5	9,6	1	—	Respiration 104 à la minute. Durée d'intoxication 10 heures environ.
2	1660	50	11	18,2	2	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 1 h. 30′.
3	1600	50	13,75	22	2,5	—	Forte parésie. Polypnée. Durée d'intoxication 3 heures.
4	1830	50	16,5	30,1	3	+	Respiration accélérée. Parésie. Dyspnée. Paralysie. Convulsions. Durée de survie 10 à 12 heures environ.

TABLEAU XLII (1). — $Co(NO_3)_2$ *et Benzonitrile.*

La dose mortelle de benzonitrile = 230 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de benzonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de benzonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1320	50	230	303	1	+	Parésie. Paralysie. Mort après 10 heures.
2	1065	50	230	244,95	1	+	» » » » 10 »

TABLEAU XLIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

La dose mortelle d'amygdalonitrile = 8 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1625	50	8	13	1	—	Parésie légère. Respiration 108 à la min. Durée d'intoxication 1 à 2 heures.
2	1500	50	16	24	2	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 1 heure.
3	1460	50	24	35	3	—	Respiration accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 30 minutes.
4	1640	50	32	52,4	4	—	Respiration accélérée. Dyspnée. Chute sur le flanc. Après 23 minutes la dyspnée disparaît. Durée d'intoxication 1 h. 30′.
5	1895	50	40	75,8	5	+	Mort après 26 minutes, après parésie et paralysie.

(1) Le $Co(NO_3)_2$ dans l'expérience No 1 fut injecté 5 minutes avant le benzonitrile; dans l'expérience No 2, par contre, un quart d'heure avant, afin de donner plus de temps à l'absorption. Mais il ne s'en montre pas moins complètement inactif vis-à-vis de ce nitrile.

TABLEAU XLIV. $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

Dose mortelle de nitrile malonique = 6,5 mgr. par kilogramme d'animal.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1540	50	6,5	10	1	—	Respir. accélérée; vaso-dilatation. Parésie, Durée d'intoxication 3 à 5 heures.
2	1480	50	9,75	14,43	1,5	—	Respir. accélérée. Convulsions fugaces. Durée d'intoxication 10 heures.
3	1845	50	13	23,98	2	+	Respir. accélérée, irrégulière. Dyspnée. Paralysie. Mort après 1 h. 20'.

TABLEAU XLV. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(NO_3)_2$ *chez le lapin.*

Vis-à-vis de		Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K(HCN) . .	KCN(HCN)	3	3, 6, 9	1 a 2 à 3
Acétonitrile	CH_3-CN	105	157,5	1,5
Lactonitrile	CH_3-CH(OH)-CH	5,5	13,75	2,5
Benzonitrile	C_6H_5-CN	230		
Amygdalonitrile. . . .	C_6H_5-CH(OH)-CN	8	32	4
Nitrile malonique . . .	CN-CH_2-CN	6,5	9,75	1,5

A l'exception du benzonitrile, tous les nitriles étudiés se laissent donc désintoxiquer par le $Co(NO_3)_2$ mais à des degrés différents.

Vis-à-vis du cyanure de potassium, l'efficacité du cobalt est réelle, mais dans certains cas passagère, sans que nous puissions en indiquer la raison.

Les nitriles alcools se laissent le mieux désintoxiquer, c'est ainsi que nous parvenons à neutraliser 4 fois la dose mortelle d'amygdalonitrile, et 2,5 fois celle de lactonitrile.

Les nitriles gras et les dinitriles normaux, représentés respectivement par l'acétonitrile et le nitrile malonique, sont neutralisés tous deux jusqu'à concurrence de 1,5 fois leur dose mortelle. Un point important à relever c'est que le nitrate de cobalt ne supprime jamais totalement l'intoxication, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'inspection de la colonne des observations des tableaux détaillés.

2° *Pigeon.* — Comme nous l'indiquions plus haut dans la première

partie de ce mémoire (page 19, tableau XX), la dose mortelle et la durée de survie pour ces différents nitriles (1) sont :

Cyanure de K (en HCN) : 0,0016 mgr. par gr. Durée de survie : 4 à 5 min.
Acétonitrile : 4 » » gr. » » » 34 à 35 h.
Lactonitrile : 0,010 » » gr. » » » 20 à 25 m.
Amygdalonitrile : 0,022 » » gr. » » » 5 minutes.
Nitrile malonique : 0,08 » » gr. » » » 3 heures.

TABLEAU XLVI. — $Co(NO_3)_2$ et KCN (en HCN).

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN) par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	425	0,04	17	0,0016	0,68	1	—	Rien, à part quelques vomissements.
2	305	0,04	12,2	0,0024	0,732	1,5	—	Id.
3	330	0,04	13,2	0,0032	1,05	2	—	Le pigeon tombe après 4'. se relève après 19'. Durée d'intoxic. 25'.
4	340	0,04	13,6	0,0094	1,36	2,5	—	Mêmes symptômes.
5	280	0,04	11,2	0,0048	1,324	3	+	Convulsions. Mort en 15'.

TABLEAU XLVII. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	370	0,04	14,8	4	1480	1	+	Mort après une minute.
2	355	0,04	14,2	4	1420	1	+	» » 4 minutes.
3	330	0,04	13,2	4	1320	1	+	» » 2 »

TABLEAU XLVIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	370	0,04	14,8	0,010	3,7	1	—	Légère parésie. Durée d'intoxication 1 heure environ.
2	360	0,04	14,4	0,015	5,4	1,5	—	Parésie.
3	325	0,04	13,2	0,020	6,5	2	+	Parésie. Paralysie. Mort en 18 min.

(1) Nous n'avons plus continué nos essais au sujet du benzonitrile, dont la toxicité ne subit aucune modification en présence de l'hyposulfite de soude (lapin et pigeon) ou du nitrate de cobalt (lapin).

TABLEAU XLIX. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	350	0,04	14	0,022	7,7	1	+	Mort en 3 minutes.
2	385	0,04	15	0,022	8,47	1	+	Convulsions. Mort en 6 minutes.
3	300	0,04	12	0,022	6,6	1	+	» » » 11 »

TABLEAU L. — $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par gr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	355	0,04	14	0,08	28,4	1	—	Rien.
2	415	0,04	16.6	0,08	32,2	1	—	Parésie. Dyspnée. Durée 10 à 15 h.
3	380	0,04	15,2	0,09	34,2	1 1/8	+	Mort en 3 à 5 heures.
4	420	0,04	16,8	0,16	67	2	+	Paralysie. Convulsions. Mort en 1 à 2 heures.

TABLEAU LI. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$ *chez le pigeon.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K (en HCN) .	0,0016	0,0040	2,5
Acétonitrile.	4,0		
Lactonitrile	0,010	0,015	1,5
Amygdalonitrile . . .	0,022		
Nitrile malonique . . .	0,08	0,08	1

Le nitrate de cobalt se montre ici efficace seulement vis-à-vis du cyanure de K, du lactonitrile et du nitrile malonique. Il n'exerce aucune action antitoxique vis-à-vis de l'acétonitrile et de l'amygdalonitrile. Son influence est la mieux marquée vis-à-vis du cyanure alcalin, qui peut être administré jusqu'à concurrence de 2,5 fois la dose mortelle. Fait curieux, dans le groupe des nitriles alcools α, le sel de cobalt enraye l'intoxication provoquée par le lactonitrile (1,5 fois la dose mortelle), tandis que vis-à-vis de l'amygdalonitrile, il se montre totalement inactif, la mort survenant aussi rapidement (après 5 à 10 minutes) que si ce poison avait été donné seul.

Le nitrile malonique est désintoxiqué, mais à la dose mortelle seulement; si nous la dépassons d'une légère fraction (1/8), l'animal meurt.

Enfin, vis-à-vis de l'acétonitrile, représentant des mononitriles gras,

non seulement le $Co(NO_3)_2$ ne développe aucune action antidotique, mais encore il semble exalter considérablement la puissance toxique de ce nitrile. En effet, la mort survient rapidement, au bout de 2 à 4 minutes, alors qu'elle n'apparaît qu'après environ 24 heures quand ce poison est introduit seul dans l'organisme.

Chez le pigeon ainsi que chez le lapin, même dans les cas où le $Co(NO_3)_2$ développe une action antitoxique, nous observons presque toujours des symptômes d'intoxication nitrilique d'autant mieux marqués que l'on se rapproche plus de la dose maximale désintoxiquée.

3° *Grenouille.* — La vérification des différentes doses mortelles nous a donné les chiffres suivants :

Cyanure de K (en HCN)	0,06 mgr.	par gramme d'animal.
Acétonitrile	20 mgr.	» » »
Lactonitrile	0,4 mgr.	» » »
Amygdalonitrile	0,6 mgr.	» » »
Nitrile malonique	0,1 mgr.	» » »

TABLEAU LII. — $Co(NO_3)_2$ et KCN (en HCN).

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par gr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	31	0,10	0,06	1,86	1	—	Paralysie disparue après 10 à 15 heures.
2	42	0,10	0,06	2,52	1	—	» » » » »
3	21	0,10	0,06	1,26	1	—	» » » » »
4	17	0,10	0,07	1,19	1 1/6	+	Paralysie. Mort après 15 à 20 heures.
5	25	0,10	0,09	2,25	1 1/2	+	» » » » »

TABLEAU LIII. — $Co(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'acétonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	12	0,10	1,20	20	240	1	+	Parésie. Paral. Mort après 2 1/2 jours.
2	14	0,10	1,40	20	280	1	+	» » » » 1 1/2 »
3	12	0,10	1,20	20	240	1	+	» » » » 2 »
4	15	0,10	1,5	20	250	1	+	» » » » » »

TABLEAU LIV. — $Co(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par gr. d'animal en mgr.	Quantité de lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	15	0,05	0,75	0,4	6	1	+	Mort après 7 à 15 heures.
2	19	0,05	0,95	0,4	7,6	1	+	» » » »
3	30	0,05	1,5	0,4	12	1	+	« » » »
4	23	0,10	2,3	0,4	9,2	1	+	» » » »
5	21	0,10	2,1	0,4	8,4	1	+	» » » »

TABLEAU LV. — $Co(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par gr. d'animal en mgr.	Quantité d'amygdalonitr. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	32	0,10	3,2	0,6	19,2	1	+	Mort après 7 à 15 heures.
2	35	0,10	3,5	0,6	21	1	+	» » » »
3	29	0,10	2,9	0,6	17,4	1	+	» » » »
4	27	0,10	2,7	0,6	16,2	1	+	» » » »
5	30	0,10	3	0,6	18	1	+	» » » »

TABLEAU LVI(1). — $Co(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par gr. d'animal en mgr.	Quantité de $Co(NO_3)_2$ par animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par gr. d'animal en mgr.	Quantité de nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	26	0,10	2,6	0,1	2,6	1	—	
2	30	0,10	3	0,1	3	1	—	
3	22	0,10	2,2	0,1	2,2	1	—	
4	26	0,10	2,6	0,15	3,9	1,5	—	
5	24	0,10	2,4	0,15	3,6	1,5	—	
6	22	0,10	2,2	0,15	3	1,5	—	
7	18	0,10	1,8	0,2	3,6	2	+	Parésie. Paral. Mort après 2 1/2 jours.
8	21	0,10	2,1	0,2	4,2	2	+	» » » » » »
9	19,5	0,10	1,95	0,2	3,9	2	+	» » » » » »
10	17	0,10	1,7	0,3	5,1	3	+	» » » » 3 h. env.
11	24	0,10	2,4	0,3	7,2	3	+	» » » » » »
12	23	0,10	2,3	0,3	6,9	3	+	» » » » » »

(1) Vu les résultats assez inattendus auxquels nous arrivions, ces expériences ont été répétées un nombre considérable de fois. La dose de KCN ou des nitriles a été du reste administrée en même temps à des animaux témoins n'ayant pas reçu de nitrate de cobalt.

TABLEAU LVII. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$ *chez la grenouille.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par gr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par gr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle intoxiquée
KCN (en HCN) . . .	0,06	0,06	1
Acétonitrile	20		
Lactonitrile	0,4		
Amygdalonitrile . . .	0,6		
Nitrile malonique . . .	0,1	0,15	1,5

Chez la grenouille le $Co(NO_3)_2$ n'agit donc comme antidote que vis-à-vis du cyanure de K, dont il neutralise la dose simplement mortelle, et du nitrile malonique lequel est supporté jusqu'à 1,5 fois sa dose mortelle. Quant à l'acétonitrile, le lactonitrile et l'amygdalonitrile, ils tuent les grenouilles auxquelles ils sont administrés, sans subir d'influence antitoxique de la part du $Co(NO_3)_2$; même dans les cas de désintoxication, nous notons également des symptômes dus à l'action toxique des nitriles.

Examinons à présent d'une façon comparative la manière de se comporter du nitrate de cobalt vis-à-vis des nitriles, chez les trois espèces animales à la fois.

A cet effet, nous donnons ci-dessous un tableau permettant de comparer les résultats obtenus. Nous en excluons le benzonitrile, qui n'a pas fait l'objet de recherches chez le pigeon et la grenouille.

TABLEAU LVIII. — *Pouvoir antitoxique du* $Co(NO_3)_2$.

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée		
	LAPIN	PIGEON	GRENOUILLE
KCN (en HCN) . . .	1, 2, 3	2,5	1
Acétonitrile	1,5		
Lactonitrile	2,5	1,5	
Amygdalonitrile . . .	4		
Nitrile malonique . . .	1,5	1	1,5

En rapprochant les faits qui ressortent des essais entrepris avec le nitrate de cobalt et les nitriles, de ceux obtenus à l'aide de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mêmes poisons, il nous sera permis d'établir un parallèle entre le $Co(NO_3)_2$ et $Na_2S_2O_3$ au sujet de leur valeur respective comme antidote des composés cyanogénés. A cet effet nous donnons ci-dessous un tableau montrant succinctement les résultats de nos expériences, et ceux que nous avons puisés dans les travaux de LANG,

HEYMANS et MASOIN, VERBRUGGE, au sujet de $Na_2S_2O_3$ et les nitriles chez le lapin, le pigeon et la grenouille.

TABLEAU LIX. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(NO_3)_2$ *et* $Na_2S_2O_3$ *chez le lapin, le pigeon et la grenouille.*

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée					
	LAPIN		PIGEON		GRENOUILLE	
	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$	$Co(NO_3)_2$	$Na_2S_2O_3$
KCN (en HCN).	1, 2, 3	0?(1)	2,5	1 2/3	1	-
Acétonitrile . . .	1,5	3				
Lactonitrile. . .	2,5	2	1,5	3	·	
Amygdalonitrile .	4	1,05		1 1/7		
Nitrile malonique .	1,5	9	1	1	1,5	

Chez le lapin, sauf pour l'acétonitrile et le nitrile malonique, le nitrate de cobalt se montre donc plus efficace que l'hyposulfite. Chez le pigeon, l'hyposulfite de Na l'emporte également, sauf pour le cyanure de K. Enfin, chez la grenouille le $Co(NO_3)_2$ seul conserve quelque pouvoir antitoxique.

L'action antitoxique de ces deux composés diffère encore à un autre point de vue; tandis que $Na_2S_2O_3$ donné préventivement peut dans les limites de son pouvoir antitoxique prévenir à peu près tout symptôme, le nitrate de cobalt, par contre, comme nous l'avons déjà fait remarquer, n'empêche presque jamais complètement l'intoxication, c'est ce qui indique que le mode de désintoxication doit être différent. Enfin, les doses de cobalt non mortelles administrées comme contre-poison ne sont nullement inoffensives, nous l'avons déjà fait remarquer; outre les symptômes de polypnée et de parésie légère, l'urine (lapin) peut se charger d'albumine et de sucre.

D'après ANTAL et LANG la désintoxication du cyanure de K par le nitrate de cobalt serait due à la formation in vivo de cyanure de cobalt et peut-être de cyanure double de cobalt et de potassium, telle qu'elle se passe in vitro.

$$Co(NO_3)_2 + 2KCN = Co(CN)_2 + 2KNO_3.$$

Le précipité de cyanure de cobalt se dissout dans un excès de KCN en formant un cyanure double de Co et de K.

$$Co(NO_3)_2 + 6KCN = \underset{\text{Cobaltocyanure}}{K_4Co(CN)_6} + 2KNO_3.$$

(1) LANG : Arch. f. exper. Path. und Pharmak., p. 86, 1895.

Enfin, par l'action oxydante de l'air, ce cobaltocyanure se transforme à son tour en cobalticyanure

$$\underset{\text{Cobaltocyanure}}{2K_4Co(CN)_6} + O + H_2O = \underset{\text{Cobalticyanure}}{2K_3Co(CN)_6} + 2KOH.$$

A ce point de vue, nous avons ajouté un équivalent de $Co(NO_3)_2$ aux différents nitriles désintoxiqués par lui et cela dans un milieu possédant la même alcalinité que celle du sang (soit 0,165 gr. NaOH °/₀). Le lactonitrile et l'amygdalonitrile ont seuls donné un précipité de $Co(CN)_2$, et pourtant, malgré cela le $Co(NO_3)_2$ est inefficace contre l'intoxication par ces nitriles chez la grenouille, ainsi que contre celle de l'amygdalonitrile chez le pigeon, comme d'autre part il se montre actif vis-à-vis d'autres nitriles sur lesquels il n'agit pas in vitro.

De tout cela on doit conclure que le mécanisme de la désintoxication par le $Co(NO_3)_2$, comme par $Na_2S_2O_3$, comme aussi par les sérums antitoxiques, est complexe, varie d'espèce animale à espèce animale, et qu'on est très loin de pouvoir formuler à ce sujet des règles générales.

Comme nous venons de le faire remarquer plus haut, le $Co(NO_3)_2$ n'est pas un antidote complètement inoffensif; s'il agit en formant du cyanure de cobalt qui est bien moins toxique que le nitrate, on pouvait se demander si ce dernier ne pouvait pas être désintoxiqué par les nitriles. Dans cet ordre d'idée nous avons institué une série d'expériences chez le lapin. Les unes avaient pour but de déterminer si le pouvoir antitoxique du $Co(NO_3)_2$ n'augmentait pas en donnant une dose supérieure à 50 mgr. par kilogr. d'animal; les autres recherchaient si une dose sûrement mortelle de $Co(NO_3)_2$ ne pouvait pas être désintoxiquée par un composé nitrilique. Sans entrer dans le détail de ces expériences, disons seulement que le résultat de ces dernières a été complètement négatif, et que celui des premières a été positif vis-à-vis de l'amygdalonitrile et du nitrile malonique. C'est ainsi que nous sommes parvenu à désintoxiquer jusqu'à 5 doses mortelles d'amygdalonitrile et 3 doses mortelles de nitrile malonique, alors qu'avec la dose habituelle du sel de cobalt nous neutralisions seulement 4 doses mortelles du premier et 1 1/2 dose mortelle du second.

C. — Nitriles, Nitrate de Nickel, Sulfate de Cuivre et Sulfate Ferreux.

Les résultats positifs, au moins partiels, obtenus à l'aide du nitrate de cobalt, nous ont amené à étudier le pouvoir antitoxique d'autres sels de métaux lourds, afin de jeter ainsi une large base pour des recherches ultérieures à instituer dans le but de déterminer le mécanisme de cette désintoxication. C'est ainsi que nous avons entrepris une série de recherches



chez le lapin avec des sels de nickel, cuivre et fer, qui, tout n'étant pas aussi nombreuses que celles faites avec le $Co(NO_3)_2$ et $Na_2S_2O_3$, sont néanmoins suffisantes pour nous orienter approximativement sur l'efficacité de ces différents sels métalliques. Nos recherches n'ont porté que sur le lapin. Comme pour le $Co(NO_3)_2$, nous avons eu recours à l'injection hypodermique préventive de doses non mortelles de ces sels, desquelles l'eau de cristallisation était déduite.

1º *Nitrate de nickel.* — La grande analogie qui existe entre les sels de cobalt et ceux de nickel nous a engagé à ne point rechercher systématiquement la dose mortelle simple du nitrate de nickel; nous avons essayé d'emblée la même dose que celle que nous avons employée pour le nitrate de cobalt comme antidote, c'est-à-dire 50 mgr. par kilogramme de lapin. Cette dose n'est pas mortelle non plus, seulement elle détermine les mêmes symptômes que ceux observés pour la dose correspondante de cobalt. Faisons remarquer que les urines, après l'administration de $Ni(NO_3)_2$ réduisent également la liqueur de FEHLING et de BÖTGER.

TABLEAU LX. — $Ni(NO_3)_2$ et KCN.

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de KCN(HCN)		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1200	50	3	3,6	1	+	Resp. accélérée. L'animal redevient normal. Mort après 30 à 48 h.
2	1215	50	3	3,645	1	+	Mort après 25 à 30 heures.
3	1150	50	6	6,9	2	+	6 minutes après convulsions. Mort après 25 heures.

TABLEAU LXI. — $Ni(NO_3)_2$ *et Acétonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Acétonecyanh.		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1390	50	105	145,95	1	+	Mort après 15 à 17 heures.
2	1450	50	157,5	228,37	1,5	+	Respiration accélérée. Parésie allant en diminuant. Mort après 3 jours.
3	1235	50	210	259,37	2	+	Mort après 30 heures environ.

TABLEAU LXII. — $Ni(NO_3)_2$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1355	50	3,75	18,63	2,5	—	Polypnée. Dyspnée. Parésie. Durée d'intoxication 20 minutes.
2	1350	50	16,5	22,27	3	—	Parésie. Polypnée. Durée d'intox. 1 h. environ.
3	1375	50	22	30,25	4	+	Parésie. Polypnée. Durée 24 h. après quoi se relève. Mort après 2 j. env.

TABLEAU LXIII. — $Ni(NO_3)_2$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1730	50	8	13,84	1	—	Respir. accélérée. Dyspnée. Durée d'intoxic. 1 h. 20'.
2	1295	50	32	41,44	4	—	Respiration accélérée. Chute. Durée d'intoxic. 52 minutes.
3	1395	50	40	55,80	5	+	Respir. accélérée. Paralysie. Mort après 24 minutes.

TABLEAU LXIV. — $Ni(NO_3)_2$ *et Nitrile malonique.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $Ni(NO_3)_2$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Nitrile malon. par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Nitrile malon. par animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
1	1325	50	6,5	8,612	1	—	Parésie. Polypnée. Durée d'intox. 3 à 4 heures.
2	1135	50	9,75	11,066	1,5	+	Polypnée, devient normal le lendemain. Mort après 6 j. et 18 h. A l'autopsie signes de néphrite et d'entérite.
3	777	50	13	10,10	2	+	Mort au bout de 10 à 15 heures.

TABLEAU LXV. — *Pouvoir antitoxique du Nitrate de nickel.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle simple par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. d'animal en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
KCN(HCN)	3		
Acétonitrile	105		
Lactonitrile	5	16,5	3
Amygdalonitrile . . .	8	32	4
Nitrile malonique . . .	6,5	6,5	1

Comme on le voit, le nitrate de nickel se comporte comme contre-poison vis-à-vis de l'amygdalonitrile, du lactonitrile et du nitrile malonique. Il est donc d'autant plus étonnant qu'il ne parvienne pas à désintoxiquer, d'une manière définitive, pas même une dose mortelle simple de cyanure de K, car il détermine une survie très notablement prolongée, jusqu'à 40 heures après l'administration d'une dose tuant à peu près en 30 minutes.

2° *Sulfate de cuivre.* — La dose de ce sel administrée préventivement est de 10 mgr. par kilogramme d'animal. Cette dose n'est pas mortelle, ainsi que l'établissent les recherches du Dr De Moor (1).

TABLEAU LXVI. — $CuSO_4$ *et Lactonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $CuSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité de Lactonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1200	10	5,5	6,6	1	—	Respir. accélérée. Parésie. Durée d'intoxication 2 à 4 heures.
2	1450	10	11	15,95	2	+	Mort après 47 minutes.
3	1515	10	13,75	20,82	2,5	+	Convuls. Paralysie. Mort en 19 min.

TABLEAU LXVII. — $CuSO_4$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $CuSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1535	10	8	12,28	1	—	Tombe, 5 min. après respir. rare, exophthalmos, cris, menace imminente de mort. 30 minutes après se relève normal.
2	1315	10	16	21,04	2	+	Polypnée, convulsions, exophthalmos, paralysie, mort en 8 min.

TABLEAU LXVIII. — *Pouvoir antitoxique du Sulfate de cuivre.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par kgr. en mgr.	Dose maximale désintoxiquée par kgr. en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
Cyanure de K (en HCN)	3		
Acétonitrile	105		
Lactonitrile	5,5	5,5	1
Amygdalonitrile	8	8	1
Nitrile malonique	6,5		

(1) L. De Moor : *Contribution à l'étude de l'action du cuivre sur les animaux.* Archives de Pharmacodynamie, vol. I, fasc. 2, p. 91, 1895.

Comme contre-poison, le $CuSO_4$ s'est montré inactif vis-à-vis du cyanure de K, de l'acétonitrile et du nitrile malonique, actif vis-à-vis des autres nitriles.

3° *Sulfate ferreux.* — La quantité de sulfate ferreux que nous avons donnée avant l'administration du poison est 50 mgr. par kilogramme d'animal; elle ne donne lieu qu'à une légère parésie.

Les résultats furent négatifs, à l'exception de l'amygdalonitrile dont la dose simplement mortelle est neutralisée.

TABLEAU LXIX. — $FeSO_4$ *et Amygdalonitrile.*

No	Poids de l'animal en gr.	Quantité de $FeSO_4$ par kgr. d'animal en mgr.	Quantité d'Amygdalonitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie — Mort +	OBSERVATIONS
			par kgr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1450	50	8	11,6	1	—	Respiration accélérée. Dyspnée. Tremblement dans tout le corps; parésie. Durée d'intox. 5 à 7 h.
2	1290	50	16	20,64	2	+	Resp. accélérée. Dyspnée. Parésie. Paralysie. Mort après 1 h. 30' env.
3	1570	50	32	40,24	4	+	Chute. Convulsions. Mort en 4 min.

TABLEAU LXX. — *Pouvoir antitoxique du Sulfate ferreux.*

Vis-à-vis de	Dose mortelle par kgr. d'animal en mgr.	Dose maximale désintoxiquée en mgr.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée
KCN(en HCN)	3		
Acétonitrile.	105		
Lactonitrile.	5,5		
Amygdalonitrile . . .	8	8	1
Nitrile malonique . . .	6,5		

Tels sont les résultats de nos essais relatifs au sulfate de cuivre et au sulfate ferreux. Comme on le voit, le $CuSO_4$ ne combat l'intoxication que pour une dose simplement mortelle de lactonitrile et d'amygdalonitrile. Après injection d'une dose supérieure, comme après l'administration d'une dose simplement mortelle des autres nitriles, il n'est pas à même de sauver la vie de l'animal, mais peut jusqu'à un certain point la prolonger.

Quant au sulfate ferreux, son action antitoxique se limite à l'amygdalonitrile dont il neutralise la dose simplement mortelle. L'intoxication déterminée par les autres nitriles ne subit de sa part aucune influence, autant au point de vue de la durée que de la terminaison fatale.

Afin de mieux faire ressortir la valeur réciproque de ces différents sels métalliques, résumons en un tableau comparatif le pouvoir antitoxique d'un chacun chez le lapin.

TABLEAU LXXI. — *Pouvoir antitoxique de* $Co(N_3)_2$, $Ni(NO_3)_2$, $CuSO_4$ *et* $FeSO_4$ *chez le lapin.*

Vis-à-vis de	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée par :			
	$Co(NO_3)_2$	$Ni(NO_3)_2$	$CuSO_4$	$FeSO_4$
KCN(en HCN) . .	1 à 3			
Acétonitrile. . .	1,5			
Lactonitrile. . .	2,5	3	1	
Amygdalonitrile .	4	4	1	1
Nitrile malonique .	1,5	1		

De l'inspection de ce tableau, il ressort que de ces 4 sels métalliques, le $Co(NO_3)_2$ possède l'action antidotique la plus manifeste; celle-ci, en effet, s'étend aux cinq composés cyanogénés que nous avons choisis. Notons toutefois que pour le lactonitrile, il cède le pas au nitrate de nickel, qui parvient à neutraliser une demi-dose mortelle en plus. Vient ensuite le nitrate de nickel; il n'est pas de beaucoup inférieur au nitrate de cobalt, ce qui était à prévoir d'après la grande analogie qui existe entre ces deux métaux. Si pour le cyanure de potassium et l'acétonitrile, il n'empêche pas la mort de se produire, il prolonge au moins la survie. En dernier lieu se rangent le sulfate de cuivre et le sulfate ferreux; l'un neutralise une dose mortelle de lactonitrile et d'amygdalonitrile, et l'autre une dose mortelle d'amygdalonitrile.

L'action antitoxique de ces sels est évidemment exercée par le radical basique, et celui-ci sera doué, à des degrés différents, de ce pouvoir d'après le composé sous lequel il est administré. A ce point de vue il y aurait lieu d'étudier l'action antitoxique des différents sels de Co, Ni, Cu, Fe, etc.

En ce qui concerne les poisons eux-mêmes, le composé cyanogéné qui est le plus susceptible de voir ses propriétés toxiques détruites par l'influence des sels des métaux lourds est l'amygdalonitrile, vis-à-vis duquel chacun d'eux s'est trouvé capable d'enrayer, au degré près, l'intoxication. Le lactonitrile lui succède directement, le fer seul est sans action sur lui. Quant au nitrile malonique son action toxique est neutralisée par le cobalt et le nickel. Enfin, en dernier lieu se placent le KCN et l'acétonitrile; seul le cobalt est capable de se comporter envers eux comme contre-poison.

D'après nos résultats, voici l'ordre dans lequel nous pouvons classer ces poisons d'après leur susceptibilité plus ou moins grande à se laisser neutraliser par les sels métalliques : 1° Nitriles alcools α; 2° Dinitriles normaux; 3° Cyanures alcalins; 4° Mononitriles gras.

Les sels de cobalt, nickel, cuivre et fer possèdent donc une action antidotique manifeste vis-à-vis de l'intoxication déterminée par les composés cyanogénés. Est-ce une action simplement préventive? Est-ce une action curative? Quel est le mécanisme chimique de cette désintoxication? Voilà autant de questions auxquelles nos expériences ne peuvent pas répondre directement. Nous espérons cependant qu'elles pourront un jour servir à ouvrir la voie à des recherches ultérieures, qui, exigeant peut-être un nombre égal d'animaux, seront à même de fournir la solution de ces intéressants problèmes thérapeutiques.

Gand, janvier 1900.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Dir. Prof. W. Filehne).

Zur Kenntniss des Stoffwechsels fleischgefütterter Hühner.

von

Privatdocent Dr H. KIONKA.

Die im folgenden mitgetheilten Versuche bilden einen Theil einer grösseren experimentell-pathologischen Untersuchungsreihe, über deren gesammte pathologisch-anatomische und klinische Befunde an anderer Stelle(*) berichtet werden wird, dort werden auch die Resultate der Stoffwechseluntersuchungen im wesentlichen noch einmal wiedergegeben werden. Indessen halte ich es doch für dringend geboten, über diesen Theil der Versuche, namentlich die bei der Untersuchung verwandten Methoden schon jetzt zu berichten und das durch die Analysen gewonnene Zahlenmaterial ausführlich vorzulegen.

Der Stoffwechsel wurde während 4 Tagen gleichzeitig bei 4 Hühnern untersucht, die ausschliesslich mit Fleisch gefüttert wurden. Jedoch hatte die Fleischfütterung bei diesen Hühnern schon mehrere Wochen vorher begonnen, sodass also ein gewichtiger Unterschied zwischen meinen Hühnern und den Hühnern von Hans Meyer (1) besteht, an welchen der Stoffwechsel gleich in den ersten Tagen der Fleischfütterung untersucht wurde.

In der Zeit vor den Stoffwechselversuchen waren die Hühner in einem geräumigen Käfige untergebracht, der ihnen reichlich Platz zur

(*) Mittheilungen aus der Grenzgebieten der inneren Medicin und Chirurgie.



freien Bewegung, ja auch zum Fliegen gewährte. Die Wandungen des Käfigs wurden durch Eisengitter oder Drahtgeflecht gebildet, der Boden war cementiert bezw. gedielt. Es was daher den Hühnern vollständig unmöglich durch Scharren und Picken im Sande oder Hacken an Mauerputz noch irgend welche uncontrollierbare Substanzen z. B. Kalk anfzunehmen.

Die Nahrung eines jeden Huhnes bestand während der ganzen Zeit aus täglich 2 Portionen zu je 75 gr. Fleisch, die morgens und mittags gereicht wurden, also 150 gr. pro Tag. Es wurde Pferdefleisch verfüttert, das von Sehnen und Fett möglichst befreit und durch die Hackmaschine getrieben war. Ausserdem erhielten die Hühner nur noch Wasser in unbeschränkter und nicht controllierter Menge.

Um die Ausscheidungen ohne Verluste sammeln zu können, wurden die Hühner während der Versuchstage in Holzkästen nach Art der von v. Knieriem (2) und Hans Meyer (1) benützten gehalten. Diese oben aufklappbaren Kästen besassen zwei Ausschnitte in der Vorder- und Hinterwand, durch welche die Hühner Kopf und Steiss heraussteckten.

Die Kästen erlaubten den Hühnern zwar sich aufzustellen, doch nicht sich umzudrehen oder das Hintertheil hereinzuziehen.

Auf ein Brettchen vor der vorderen Oeffnung wurde der Futternapf gestellt, unter dem hinten weit herausragenden Steiss stand eine breite Schale in welche die Excremente aus der Cloake entleert wurden. Auf diese Weise waren keine Verluste an den Ausscheidungen zu befürchten, nur erwies es sich als nothwendig den Hühnern die Schwanzfedern ganz kurz zu schneiden und die Flaumen u. s. w. um die Cloake herum zu entfernern.

Täglich zur bestimmten Stunde wurden die Hühner gewogen und die 24-stündige Excrementmenge zur Untersuchung entnommen.

Das Körpergewicht.

TABELLE I.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	2850 gr.	2050 gr.	2120 gr.	1720 gr.
2. Tag.	2900 »	2070 »	2020 »	1620 »
3. Tag.	2850 »	2000 »	2100 »	1670 »
4. Tag.	2870 »	1980 »	2100 »	1620 »

Wie aus vorstehender Tabelle zu ersehen ist, schwankte das Körpergewicht der einzelnen Hühner während der 4 Versuchstage nur wenig. Im übrigen ist der geringe Gewichtsverlust von Nr. II, III, IV ein Theil

einer continuierlichen, über lange Zeit ganz allmählich sich erstreckenden Gewichtsabnahme, über welche in der citierten Abhandlung ausführlich gesprochen wird.

Die Ausscheidungen.

Die Excremente fleischgefütterter Hühner sind bekanntlich im Gegensatz zu den trockenen Ausscheidungen, die man nach Körnerfütterung sieht, flüssig. Sie bestehen in der Hauptsache aus einer gelblichen schleimig-flüssigen dem frischen Eiereiweiss ähnlichen Masse, in welcher die grossen fast rein weissen Harnsäure-concremente liegen. Ausser diesen aus den Nieren stammenden, also den Harn darstellenden Bestandtheilen enthalten die Excremente noch braunschwarze, wurstförmige Stücke von Darmkoth. Letzterer ist zum grössten Theil gleichfalls weich und leicht zerfliesslich, jedoch enthält er manchmal unverdaute Theile der Nahrung, und was die chemische Untersuchung ausserordentlich stört, Sand und kleine Steinchen, welche die Hühner gern aufnehmen. Schon um dies zu verhindern, hielt ich auf die oben geschilderte strenge Absperrung meiner Hühner. Oefters war das flüssige Substrat der Excremente braun oder grün gefärbt, vermuthlich durch Gallenfarbstoff.

Die Mengen der an den einzelnen Tagen entleerten Excremente sind auf der folgenden Tabelle II zusammengestellt :

TABELLE II.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	91,0 gr.	70,0 gr.	220,0 gr.	205,5 gr.
2. Tag.	128,0 »	108,5 »	245,0 »	345,0 »
3. Tag.	249,5 »	209,0 »	122,5 »	245,0 »
4. Tag.	308,0 »	179,0 »	205,5 »	268,5 »

Die Gewichtsmengen schwanken an den einzelnen Tagen sehr bedeutend. Es ergiebt sich eine Erklärung hierfür aus der Thatsache, dass die Entleerungen nicht ganz regelmässig und so selten statt finden, dass die einzelnen Portionen bis 40 oder 50 gr. wiegen können.

Zur *chemischen Untersuchung* wurden die gewogenen Excremente, auf dem Wasserbade vorsichtig unter häufigem Umrühren bis zu einer breiigen Consistenz eingedampft. Alsdann wurden sie mittels eines Glasstabes möglichst gut verrührt. Es gelingt in diesem Zustande leicht eine völlig gleichmässige Vermischung zu erzielen. Unter fortwährenden Umrühren wurden sie dann auf dem Wasserbade noch weiter eingedampft bis zu einem staubig-körnigen Pulver von ganz gleichmässigem, hellbraunen, thonartigen Aussehen. In dieser lufttrocknen Form wurden sie

in verschlossenen Glasbüchsen zur Entnahme der einzelnen Mengen für die verschiedenen chemischen Untersuchungen und die Bestimmung der Trockensubstanz aufbewahrt.

Trockensubstanz.

TABELLE III.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	12,349 gr.	11,346 gr.	26,393 gr.	22,049 gr.
2. Tag.	14,683 »	19,746 »	18,305 »	23,266 »
3. Tag.	18,412 »	21,700 »	14,159 »	18,166 »
4. Tag.	20,117 »	14,746 »	19,079 »	20,411 »

Die in obiger Tabelle III enthaltenen Trockengewichte wurden erhalten durch Erhitzen kleiner abgewogener Mengen von 0,3 bis 0,7 gr. im Trockenschrank bei 105°C. bis zur Gewichtsconstanz. Die Tabelle zeigt ähnliche Schwankungen wie die Tagesmengen in Tabelle II.

Aus den beiden letzten Tabellen lässt sich ohne Weiteres die mit den Excrementen

abgegebene Wassermenge

an den einzelnen Tagen berechnen. Sie stellt sich wie folgt :

TABELLE IV.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	78,651 gr.	58,654 gr.	193,607 gr.	183,451 gr.
2. Tag.	114,317 »	88,754 »	226,695 »	322,743 »
3. Tag.	231,088 »	187,300 »	108,341 »	227,834 »
4. Tag.	288,883 »	164,254 »	186,421 »	248,089 »

Die innerhalb 24 Stunden mit den Excrementen abgegebenen Wassermengen waren demnach ungemein schwankend, weisen aber sämmtlich im Vergleich zum körnergefüttertem Huhn sehr hohe Werte auf.

Die *chemische Untersuchung* der vereinten Excremente (Fäces und Harn) ergab Folgendes :

Der Stickstoff

wurde stets nach KJELDAHL in der gewöhnlichen Weise bestimmt. Die Analysen ergaben folgende Werte :

TABELLE V.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	3,629 gr.	3,293 gr.	5,689 gr.	3,396 gr.
2. Tag.	2,670 »	4,029 »	3,472 »	3,024 »
3. Tag.	5,707 »	5,454 »	2,449 »	4,409 »
4. Tag.	4,500 »	5,902 »	4,861 »	4,473 »



Die N-Ausscheidung war demnach im Vergleich zu normalgefütterten Hühnern sehr gross, doch entsprach dies der eingeführten N-reichen Nahrung. Wie eine Anzahl angestellter Bestimmungen ergaben, enthielt das verfütterte Fleisch im Durchschnitt 2,295 % N. Es erhielten demnach die Hühner in 150 gr. Fleisch täglich 3,44 gr. N.

Die *Stickstoffbilanz* an den einzelnen Tagen stellte sich danach wie folgt:

TABELLE VI.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	— 0,189 gr.	+ 0,147 gr.	— 2,240 gr.	+ 0,044 gr.
2. Tag.	+ 0,770 »	— 0,589 »	— 0,032 »	+ 0,416 »
3. Tag.	— 1,267 »	— 2,014 »	+ 0,901 »	— 0,969 »
4. Tag.	— 1,061 »	— 2,462 »	— 1,421 »	— 1,033 »

Wie wir sehen, gaben die Hühner fast stets mehr N am Tage ab als sie aufnahmen, setzten also von ihrem Körperstickstoff zu. Wie oben bei Besprechung der Körpergewichte schon gesagt wurde, befanden sich auch die Hühner während dieser Zeit in einer Periode einer stetigen Gewichtsabnahme.

Die Harnsäure.

Die Harnsäure in Vogelexcrementen war von den früheren Autoren fast durchweg nach der alten Heinz'schen Methode (Lösen mit Kalilauge, Ausfällen durch Salzsäure) bestimmt worden. Diese Methode giebt bekanntlich höchst ungenaue Resultate, die gefundenen Werte sind meist zu niedrig. Ich musste daher eine der neueren, genaueren Methoden anzuwenden suchen. Alle diese, so die von Ludwig und Salkowski oder die von Hopkins, sind aber in erster Linie für den Säugethierharn ausgearbeitet, in welchem sich die Harnsäure in gelöstem Zustande befindet. In den Vogelexcrementen ist aber die Harnsäure fast vollständig in ungelöster Form enthalten. Ich hätte also, um eine der oben genannten Methoden anwenden zu können, die ganze Harnsäure zunächst lösen müssen. Ich versuchte auch zuerst auf diesem Wege vorzugehen, und zwar verwandte ich nicht nur Kalilauge in verschiedenen Concentrationen als Lösungsmittel, sondern ich benutzte auch die Eigenschaft der Harnsäure sich in concentrierter Schwefelsäure zu lösen. Auf dem letzteren Wege erhält man allerdings beim nachherigen Fällen durch Wasserzusatz eine äusserst reine schneeweisse Harnsäure, doch gelang es mir in Vorversuchen mit gewogenen Harnsäuremengen auf diese Weise höchstens 80 % der Harnsäure wiederzugewinnen. Aber auch beim Versuche die Harnsäure in den Hühnerexcrementen mittels Kalilauge zu lösen, ist es äusserst schwierig, die Versuchsbedingungen ganz gleichmässig

und constant zu halten. So erhielt ich in zwei auf diese Weise neben einander angestellten Analysen Differenzen bis zu 20 %, ohne dass ich die Ursache dieses Unterschiedes aus der Versuchsanordnung anzugeben wüsste.

Es schien mir daher wünschenswerter eine Methode anzuwenden, bei welcher nach vorheriger Reinigung die Harnsäure massanalytisch bestimmt wurde durch die Menge des zur Lösung notwendigen Lösungsmittels von bekanntem Lösungsvermögen. Eine solche Methode ist die neuerdings von Tunnicliffe und Rosenheim (3) angegebene. Diese haben bekanntlich die Eigenschaft des Piperidins sich im molekularen Verhältniss mit Harnsäure zu einem löslichen Salze zu verbinden, festgestellt und hierauf eine Methode der Titration ausgefällter Harnsäure mit einer Normalpiperidinlösung (mit 0,084 gr. Piperidin im c.c.) aufgebaut. Nachdem ich mich durch Probetitration von reiner crystallisierter Harnsäure von der Brauchbarkeit dieser Methode überzeugt hatte, versuchte ich sie zunächst bei einer Harnsäure, der ich (harnsäurefreien) trockenen Kaninchenkoth zugesetzt hatte. Auch in dieser Verunreinigung liess sich die Harnsäure auf diesem Wege genügend genau (bis zu 97 und 98 %) wiederfinden.

Für meine Zwecke musste ich einige Modifikationen der ursprünglichen Methode vornehmen. Da es sich bei mir um den Nachweis ziemlich grosser Quantitäten von Harnsäure handelte, so verwandte ich eine stärkere Piperidinlösung als Tunnicliffe und Rosenheim, — die eine N/20-Lösung benützten, — eine etwa 1/2 Normallösung. Auch benützte ich der Einfachheit halber zur Einstellung des Titers nicht eine Normalsalzsäure, sondern gewann meinen Titer aus einer Anzahl von Probetitrationen, die ich mit reiner crystallisierter Harnsäure vornahm. Auf die Weise lernte ich das Lösungsvermögen meiner Piperidinlösung Harnsäure gegenüber direct kennen. Die Angabe der Autoren, dass sich solche Piperidinlösungen, ohne den Titer zu ändern, lange Zeit unverändert halten, kann ich nur bestätigen. Es genügt vollkommen die Lösung alle ein bis zwei Wochen einmal zu controllieren.

Die Titration muss in der beinahe siedenden Flüssigkeit vorgenommen werden. Es kann daher bei zu langsamen Titrieren durch das Erhitzen eine Verflüchtigung der zugesetzten Piperidinlösung eintreten. Um Verluste an derselben zu vermeiden, ist ein möglichst schnelles Arbeiten erforderlich. Doch gelingt es bei einiger Uebung leicht sich eine gewisse Fertigkeit anzueignen und gleichmässige Resultate zu erhalten. — Als Indicator benützte ich ebenfalls Phenolphthaleïn. — Das Ende der

Titration ist durch die bleibende Rothfärbung und das gleichzeitige Verschwinden der letzten noch ungelösten Harnsäurepartikelchen zu erkennen.

Ehe ich die Titration vornahm, unterzog ich die zur Analyse entnommenen Mengen der Excremente einer Reinigung und Entfärbung durch wiederholtes längeres Kochen mit Alkohol und Aether und nachheriges Filtrieren. Im Einzelnen war die von mir verwandte Methode folgende :

Eine abgewogene Menge der lufttrocknen Excremente wurde mit wenigen c.c. Wasser aufgenommen, einige Tropfen Salzsäure zugesetzt zum Freimachen und Ausfällen der event. in Form von Uraten gebundenen Harnsäure. Nach dem Absetzen wurde das HCl-haltige Wasser möglichst sorgfältig abgegossen, der Satz auf ein Filter gebracht und mittels Alkohol säurefrei gewaschen. Hierauf wurde die Substanz vom Filter gesammelt und mit Alkohol + Aether auf dem Wasserbade längere Zeit gekocht. Die gefärbte Flüssigkeit würde abfiltriert und die Substanz weiter mit Alkohol + Aether gekocht. Dies wurde so lange wiederholt bis der aetherhaltige Alkohol auch nach längerem Sieden sich nicht mehr färbte. Dann wurde die ganze Masse der Substanz auf dem Filter gesammelt und das Filter erst durch Luftdurchsaugen, dann noch einige Minuten auf dem Wasserbade getrocknet.

Die trockene pulverige Substanz hatte jetzt eine fast weisse, nur etwas schmutziggraue Farbe. (Nur das eine Mal, bei welchem das Huhn wahrscheinlich durch Zufall Kohlenstaub aufgenommen hatte, war es nicht möglich eine annähernd weisse Farbe durch obige Reinigungsmethode zu erzielen. Hier versagte mir dann auch die Harnsäuretitration.)

Die vom Filter möglichst sorgfältig abgeklopfte Substanz wurde mit wenigen c.c. Wasser aufgenommen, ein paar Tropfen Phenolphthaleïnlösung zugesetzt, zum Sieden erhitzt und dann mittels der eingestellten Piperidinlösung titriert.

Da es nicht möglich schien vom Filter, auch wenn es ganz trocken war, die ganze fast staubförmige Substanz zur Titration herunterzubekommen, so wurde das Filter selbst zuletzt möglichst klein zerschnitten, die Papierstückchen mit dem anhaftenden Rest der Substanz in Wasser aufgeschwemmt und dann diese Aufschwemmung in gleicher Weise mit Phenolphthaleïn als Indicator titriert. Die zur Titration des Filters verwandte Piperidinlösung wurde zu der bei der ersten Titration verbrauchten Menge addiert.

Da ich zu jeder einzelnen Analyse von Anfang an immer ein und dasselbe Filter verwandte, das zum Schluss selbst noch zur Titration kam, so hob ich auf diese Weise alle die möglichen Verluste an Harnsäure auf, die ich etwa während der einleitenden Proceduren (Säurefreiwaschen, Entfärben etc.) beim Filtrieren erleiden konnte. Es bewährten sich zu diesem Zweck ganz vorzüglich die gehärteten Filter von Schleicher und Schüll, zumal sie auch durch die Möglichkeit unter directem Ansaugen durch die Wasserstrahlpumpe zu filtrieren ein äusserst schnelles Arbeiten gestatten.

Die Brauchbarkeit dieser Methode zeigen folgende Controllanalysen :

Zu abgewogenen Mengen einer Portion getrockneter Hühnerexcremente, deren Harnsäuregehalt nach obiger Methode bestimmt war, wurden abgewogene Mengen



reiner crystallisierter Harnsäure zugesetzt und dann in der Mischung die gesammte Harnsäure in der besprochenen Weise bestimmt.

I.

0,1848 gr. Excremente mit einem bekannten Harnsäuregehalt von 0,0815 gr. + 0,0903 gr. reiner Harnsäure werden zur Analyse verwandt. Gefunden werden 0,1680 gr. Harnsäure (statt 0,1718), also **97,8** % Ausbeute.

II.

0,2161 gr. Excremente mit einem Harnsäuregehalt von 0,1032 gr. + 0,1681 gr. reiner Harnsäure zur Analyse verwandt. Gefunden werden 0,2645 gr. (statt 0,2713 gr.), also **97,5** %.

Man sieht also, dass diese Methode genügend brauchbare Resultate giebt. Die gefundenen Harnsäuremengen betrugen in den Excrementen der einzelnen Tage :

TABELLE VII.

HUHN	I.	II.	III.	IV.
1. Tag.	7,988 gr.	6,665 gr.	10,464 gr.	9,647 gr.
2. Tag.	—	8,986 »	9,174 »	10,515 »
3. Tag.	10,109 »	11,232 »	6,360 »	7,898 »
4. Tag.	11,094 »	9,181 »	9,262 »	11,106 »

Die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure ist im Vergleich zum normalgefütterten Huhn ganz auffallend hoch, doch bestätigt sie die Erfahrungen MEISSNER's (4), HANS MEYER's (1), MINKOWSKI's (5) u. A., die alle eine Harnsäurevermehrung gegenüber der Norm bei der Fleischfütterung beobachteten. HANS MEYER fand z. B. bei seinen (wohl auch kleineren) Hühnern Werte der täglichen Harnsäureausscheidung von 5,9 und 6,3 gr., während die Fleischrationen nur 50 gr. pro Tag betrugen, also nur den dritten Theil so gross waren wie die von mir gereichten Mengen.

Wie meine an der angegebenen Stelle mitgeteilten Befunde ergaben, fand bei diesen Hühnern neben dieser bedeutenden Ausscheidung von Harnsäure noch eine erhebliche Ablagerung von Harnsäure in den Geweben statt. Es musste also die *Produktion* der Harnsäure bei diesen fleischgefütterten Hühnern noch um so mehr gesteigert sein. Bedenkt man, dass 33 1/3 % der Harnsäure Stickstoff sind, so folgt hieraus, dass die täglich im Fleisch eingeführten 3,44 gr. N so gut wie vollständig in den 9—10 gr. Harnsäure ausgeschieden wurden.

Das Ammoniak.

Ein Verlust von Ammoniak durch Abgabe an die Luft bei längerem Stehenlassen der Excremente war nicht zu befürchten, da diese Ausscheidungen der fleischgefütterten Hühner stets schwach sauer reagierten. Doch

könnte man vielleicht fürchten, dass ein NH_3-Verlust beim Eindampfen der Excremente eintreten möchte. Ich benützte daher zu den NH_3-Bestimmungen nicht die auf die geschilderte Art vorbereiteten und getrockneten Excremente, die während der 4 Tage der obigen Versuchsreihe gewonnen waren, sondern bestimmte an 3 weiteren Tagen in den Excrementen der Hühner III und IV den NH_3-Gehalt für sich allein.

Da die Zusammensetzung der Hühnerexcremente wie oben geschildert in Bezug auf ihre Consistenz und Beschaffenheit eine ganz verschiedenartige war, so benutzte ich, um sicher alles Ammoniak daraus zu gewinnen, die von Nencki und Zaleski (6) für die NH_3-Bestimmung in Geweben angegebene Methode. Ich unterwarf der Analyse immer die ganze, während 12 Stunden gesammelte Menge, sodass also die Excremente von 24 Stunden in 2 Portionen neben einander analysiert wurden. Uebrigens erwies sich die Vorsicht diese umständlichere Methode zu wählen als unnötig. Spätere Versuche zeigten mir, dass auch die einfache Methode nach Schlössing dieselben Zahlen ergiebt, wenn man die Excremente mit dem Kalk 3 mal 24 Stunden über Schwefelsäure stehen lässt.

Die folgende Tabelle VIII giebt die an den 4 Versuchstagen für Huhn III und IV ermittelten Werte der 24-stündigen NH_3-Ausscheidung an.

TABELLE VIII.

HUHN	III.	IV.
1. Tag.	0,344 gr.	0,367 gr.
2. Tag.	0,215 »	0,357 »
3. Tag.	0,211 »	0,340 »

Die NH_3-Ausscheidung war etwas höher als die von Hans Meyer bei seinen fleischgefütterten Hühnern gefundenen Zahlen.

Im Ganzen bestätigen also meine Stoffwechseluntersuchungen die Resultate der früheren Autoren : Die N-Ausscheidung ist entsprechend der N-reichen Kost vermehrt, — desgl. die NH_3-Ausscheidung, — und vor Allem die Harnsäureausscheidung.

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber den früheren Untersuchungen ist wie oben schon erwähnt der, dass meine Hühner, ehe ihr Stoffwechsel untersucht wurden, schon seit längerer Zeit nur mit Fleisch gefüttert worden waren, also bereits wie an anderer Stelle gezeigt wurde, infolge dieser Ernährungsweise bis zu einem gewissen Grade in ihrer Gesundheit geschädigt waren : Abgesehen von mässigen Harnsäureablagerungen in

den Geweben sehen wir die Hühner während des Versuches in wenn auch nur geringem Masse trotz überreicher Nahrung, speciell Eiweisszufuhr, an Körpergewicht abnehmen; sie sind nicht im Stickstoffgleichgewicht, sondern geben vom Körperstickstoff her. Als pathologische Erscheinung ist auch wie von MEISSNER (4) schon hervorgehoben wurde, das stark vermehrte Wassertrinken, sowie der grosse Wassergehalt der Excremente anzusehen.

Litteratur.

(1) HANS MEYER : *Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels im Organismus der Hühner*. Inauguraldissert. Königsberg, 1879.
(2) v. KNIERIEM : Zeitschr. f. Biologie, Bd. XIII, p. 36.
(3) TUNNICLIFFE und ROSENHEIM : Centralbl. f. Physiologie, Bd. XI, p. 434, 1897.
(4) MEISSNER : Zeitschr. f. rationelle Medicin. 3. Folge, Bd. XXXI, p. 179.
(5) MINKOWSKI : Archiv. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXI, p. 41.
(6) NENCKI und ZALESKI : Archiv. f. experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXXVI, p. 385.

Breslau, 2 Marz 1900.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

19. Giftigkeitsgrad, Absorptionsgeschwindigkeit und Immunisirungsvermögen des Arseniks

VON

DR. K. MORISHIMA.

Der Hauptzweck vorliegender Arbeit, die auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Prof. HEYMANS gemacht wurde, war die Geschwindigkeit zu bestimmen, mit welcher der direct in die Blutbahn injicirte Arsenik von Geweben fixirt wird, und das Immunisirungsvermögen desselben, resp. die Angabe von BESREDKA (1), zu prüfen. Zur Ausführung beider Versuchsreihen war es angebracht, zuerst die minimale tödtliche Dosis genau zu bestimmen, denn auch die Absorptionsgeschwindigkeit, wie es gleich unten erörtert wird, scheint von der Grösse der Gabe abhängig zu sein.

Diese Abhandlung zertheilt sich demgemäss in 3 Capitel :

1. Bestimmung der einfachen tödtlichen Dosis bei verschiedenen Applicationsweisen.

2. Wie lange bleibt der Arsenik im Blute nach intravenöser Injection?

3. Kann das Kaninchen gegen Arsenik immunisirt werden?

Die Frage, wie lange und in welchem Masse der Arsenik, resp. die Gifte im Allgemeinen, welche direct ins Blut injicirt wurden, in demselben verweilen, ist auch von der practischen Seite der forensischen Medicin

(1) BESREDKA : *Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble.* Annales de l'Institut Pasteur, p. 193 u. 465, 1899.



interessant, wurde aber bis jetzt verhältnissmässig wenig systematisch untersucht. Nach den Versuchen, die bisher im hiesigen Laboratorium angestellt wurden, scheint die Zeitdauer des Verbleibens der Gifte im Blute sehr kurz, jedoch nach der Substanz und speciell nach der Dosis variabel, zu sein.

Beim Diphtherietoxin hat DECROLY (1) gefunden, dass nach der Injection von 1 c.c. in Vena beinahe die ganze Menge 15 Minuten lang im Blute bleibt. Der Toxingehalt des Blutes konnte aber schon nach 2—3 Stunden nicht höher als 0,6 c.c. und nach 8 Stunden als 0,3 c.c. geschätzt werden. Nach grösseren Gaben scheint das Toxin noch bedeutend länger und in grösserer Quantität darin zu bleiben, sodass nach Injection von 8 c.c. am Ende der 11. Stunde noch deutlicher Toxingehalt des Blutes constatirt wurde.

DECROLY gelangte damit zu dem Schlusse, dass das intravenös gegebene Diphtherietoxin langsam, aber nach dem genügenden Zeitraum vollständig aus dem Blute verschwindet. Dies ist jedoch nur richtig, wenn eine vielfach tödtliche Dosis Diphtherietoxin injicirt wird. Nach der Gabe der einfachen tödtlichen Dosis, wie DECROLY und RONSSE in einer späteren Arbeit (2) beweisen, büsst das Blut schon bald, innerhalb weniger Minuten, vollkommen seinen Toxin- resp. Schlangengiftgehalt ein und « la saignée et la transfusion ne sauvent les animaux de la mort par le venin qu'en déans les 10 premières minutes qui suivent l'injection, elles retardent seulement l'issue fatale de l'intoxication diphthérique lorsqu'elles sont pratiquées en déans les 4 minutes après l'intoxication de la toxine, et elles sont sans aucune influence sur l'empoisonnement par la tétanine, même lorsqu'on les pratique immédiatement après l'injection de cette dernière toxine. » Die intracelluläre Absorption der einfachen tödtlichen Dosis, resp. die tödtliche Vergiftung des Thieres, geschicht also in kürzester Frist.

In einer anderen Versuchsreihe haben diese Autoren gezeigt, dass Diphtherieantitoxin im Gegentheil von Toxinen nur langsam aus dem Blute — innerhalb einer Stunde — verschwindet.

Ferner hat MASOIN (3) für verschiedene Nitrilverbindungen constatirt,

(1) DECROLY : *Sur la disparition de la toxine diphthérique injectée dans le sang.* Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. III, p. 61, 1896.

(2) DECROLY u. RONSSE : *Pouvoirs toxique et antitoxique du sang après injection intraveineuse de venin, toxine ou antitoxine.* Ibid., vol. VI. p. 211, 1899.

(3) MASOIN : in seiner noch nicht publicirten Arbeit. Vergl. HEYMANS : *Sur la disparition du sang des poisons y injectés.* Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 1898.



dass sie nach einem kurzen Zeitraum, durchschnittlich nach 2—6 Minuten, total aus dem Blute verschwinden.

Obige Versuche machen es sehr wahrscheinlich, dass der Giftgehalt des Blutes, mindestens für die Toxine, davon abhängt, ob die einfach oder die vielfach tödtliche Dosis des Giftes gegeben wurde.

Was speciell das Arsen betrifft, so finden wir in den Lehrbüchern der Toxicologie die Angabe, dass das Gift in verschiedenen Organen und im Blute gefunden werden kann, ohne dass aber dabei die Quantität und die Zeitdauer berücksichtigt wurde.

Bei den oben genannten Giften fehlt das Mittel, wodurch man sie chemisch im Blute nachweisen kann, und man musste sich auf die toxische Wirkung des Blutes und auf das Ueberleben der vergifteten Thiere nach Aderlass und Transfusion stützen, um daraus zu schliessen, wie viel Gift ungefähr noch im Blute weilte oder aus demselben verschwunden war. Dagegen bietet Arsen den Vortheil, wie BESREDKA hervorhebt, dass es direct chemisch bis auf Spuren nachgewiesen werden kann. Ich habe also in meinen Versuchen neben der Methode, welche die genannten Autoren angewandt haben, den Arsengehalt des Blutes in verschiedenen Intervallen nach der Injection chemisch bestimmt. Nebenbei wurden einige analytische Untersuchungen der verschiedenen Organe auf Arsengehalt ausgeführt, um damit einigermassen die Vertheilung dieses Giftes im Organismus festzustellen.

Die weitere Versuchsreihe bildet die Nachprüfung der BESREDKA'schen Angabe, die sich auf die Immunisirung der Thiere gegen Arsen bezieht. Seitdem bekannt ist, dass es in Steiermark und in einigen Gegenden von Europa und Amerika sogenannte Arsenikesser geben, die täglich kleine Dosen von Arsenik zu sich nehmen, um damit eine stärkere Kraft zu erzielen, und sogar auf einmal eine unglaublich hohe Dosis des Giftes — 0,4 arsenige Säure — vertragen sollen, wurde es mehrfach versucht, die Thiere experimentell an dieses Gift zu gewöhnen resp. dagegen zu immunisiren.

Schon im Jahre 1863 hat ROUSSIN(1) an Kaninchen einen Fütterungsversuch mit Arsenik angestellt. Er mischte der Nahrung täglich 0,05 gr. Arsenik als Calciumsalz, welches er allmählig auf 0,1 gr. steigerte. Es sollen dabei keine Vergiftungssymptome aufgetreten sein, sondern waren die Thiere « vifs, alertes et d'une grosseur surprenante ».

---

(1) ROUSSIN : *De l'assimilation des substances isomorphes.* Journal de pharmacie et de chimie, t. 43, p. 119, 1863.



Sehr bemerkenswerth ist noch die Angabe von GIES(1). Er sah, dass seine sämmtlichen Versuchsthiere (Kaninchen, Hahnen und Schweine) nach fortgesetzter Einverleibung kleiner Arsendosen schwerer und fetter wurden. Er hebt besonders das starke Wachsthum des Knochensystems hervor. « Mit dieser Modification an den Knochen, sagt er aber, geht gleichzeitig eine mehr oder weniger starke Verfettung des Herzmuskels, der Leber, theilweise auch der Nieren, einher, Verhältnisse, welche wir für die beiden erstgenannten Organe auch bei anderen absolut normalen, zugleich aber sehr fetten Thieren begegnen, welche wir also noch nicht gerade pathologisch bezeichnen können, während die Ablagerung von Fett in den Nieren in specie in den Harncanälchen doch immerhin als ein pathologischer Zustand aufgefasst werden muss. »

« Steigert man — fährt GIES fort — die täglichen Arsendosen, geht man zu grösseren Gaben über, so treten die Veränderungen an dem Knochensystem in den Hintergrund und es bildet sich jetzt das Bild des chronischen Arsenismus aus, dass sich bei Lebzeiten durch Abmagern (Tabes arsenicalis), Verlust der Haare, Magencatarrh, Digestionsstörungen, heftige Diarrhöen, Sensibilitätsstörungen, sowie Lähmungen der Extremitäten kundgibt. In der Leiche findet man örtliche Entzündungserscheinungen im Magen, kolossale Hyperämie der Darmschleimhaut sowie sehr stark fettige Degeneration der Leber, Milz, Nieren und des Herzmuskels. »

Thatsache ist also, dass die Thiere kleine Arsendosen gewisse Zeit anscheinend ohne jede Störung vertragen, dass aber auch diese sogenannten an Arsen angewöhnten Thiere der grösseren Dosis erliegen.

Neuerdings hat BROUARDEL(2) auch diese Frage erforscht und eine grössere Anzahl von Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen angestellt. Er gab den Thieren den Arsenik wiederholt in immer steigernden Dosen und in verschiedenen Zeitintervallen; konnte aber sowohl bei subcutaner als auch bei stomacaler Applicationsweise keine Gewöhnung an dieses Gift constatiren. Alle seine Versuchsthiere, ausgenommen nur zwei Meerschweinchen, die nach den langdauernden stomacalen Arsendosen eine Dosis, die etwas höher war, als die minimale tödtliche, vertrugen, starben an der minimalen tödtlichen Dosis, sogar manchmal an einer keineren Dosis als letztere.

---

(1) GIES : *Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Arsens auf den Organismus.* Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 8, S. 175, 1878.

(2) BROUARDEL : *Etude sur l'arsenicisme.* Thèse. Paris, 1897.

Wir finden also nirgends einen schlagenden Beweis für die Gewöhnung der Thiere an Arsenik. NOTHNAGEL und ROSSBACH(1) bezweifeln sogar, ob bei Arsenikessern das Gift wirklich zur Resorption gelangt und ob diese Leute wirklich ohne jede Störung, wie Degeneration der Organe, leben. Sie sagen also: « Wir können wohl immer noch den Satz aufstellen, dass eine Gewöhnung auch an kleinste Arsenikgaben jedenfalls keine ausnahmslose Regel ist. »

Jedoch durchaus positive Angabe für die Gewöhnung, ja vielmehr für Immunisirung der Thiere an Arsenik wurde in der letzten Zeit von BESREDKA mitgetheilt. Er hat die verschiedenen Methoden der Immunisirung, wie bei den Toxinen, versucht und jedesmal mehrere Kaninchen bekommen, die die sicher tödtliche Dosis vertragen haben. Er konnte durch die bis jetzt angewandte Methode, die darin besteht, dass das Gift entweder zu einer bedeutenden aber nicht tödtlichen Dosis in langen Intervallen, oder zuerst zu sehr kleinen und langsam gesteigerten Dosen wiederholt wird, die Kaninchen soweit bringen, dass nach Monaten ein Drittel von ihnen die minimale tödtliche Dosis überlebten.

Es existirt aber nach BESREDKA ausser dieser mühsamen Methode noch ein anderes Verfahren, welches viel rascher zu gleichem Ziele führt. Er ging von der Beobachtung aus, dass nach Gabe einer letalen Arsendosis die Thiere bis zum Tode eine deutliche Hypoleucocytose zeigen, während bei den nicht tödtlichen Dosen die letztere bald der Hyperleucocytose Platz macht. Er hat sich nun gefragt, « si, en supprimant l'hypoleucocytose si funeste pour l'animal, on ne réussirait pas à lui faire supporter impunément une dose pourtant mortelle », und konnte in der That mittelst zweierlei Verfahren zum Ziel gelangen.

Das eine Verfahren besteht darin, dass die einfache tödtliche Dosis des Giftes nicht auf einmal, sondern in 4 Theile getheilt und mit Intervallen von je 3 Stunden subcutan gegeben wird; und das andere darin, dass vorher eine kleinere, 1/5 von der letalen Dosis und nach 15—24 Stunden die letztere auf einmal gegeben wird. Die Thiere sollen bei diesen beiden Verfahren, wobei sie wenigstens eine tödtliche Dosis in einem Tage bekommen, am Leben bleiben. Er führt dieses Ueberleben nach der Theorie von METSCHNIKOFF auf eine erworbene « phterotoxische » Eigenschaft der Leucocyten zurück.

Je mehr diese höchst interessanten Schlüsse unerwartet waren, desto

(1) NOTHNAGEL u. ROSSBACH : Handbuch der Arzneimittellehre. 7. Aufl., S. 240, Berlin, 1894.



nöthiger scheinen sie doch einer Nachprüfung zu bedürfen, da eine Entgiftung durch eine erst nach vielen Stunden auftretende Hyperleucocytose uns a priori unwahrscheinlich schien. Es ist aber für solche Untersuchungen unbedingt nöthig, vorerst sehr genau zu bestimmen, wie gross die minimale tödtliche Dosis ist und in welcher Grenze dieselbe individuell schwankt. Die Versuchsthiere müssen von möglichst gleicher Grösse und gleichen Ernährungszuständen sein und sich unter möglichst gleichen Bedingungen befinden. Nur dann erlauben kleine aber constante Differenzen feste Schlüsse zu ziehen.

Als allgemeine Vorbemerkung gebe ich hier noch folgende Punkte an.

In meinen sämmtlichen Versuchen dienten als Versuchsthiere gesunde, noch junge Kaninchen von einem Gewicht 1—2 Kilo. Sie wurden meist mehrere Tage vor dem Versuche im Käfig untergebracht und täglich mit 150 gr. Mohrrübe und 50 gr. Hafer gefüttert. Das Körpergewicht der Thiere wurde jeden Morgen nüchtern bestimmt, um die Ernährungszustände zu controlliren, und eventuell Egesta wie Ingesta notirt.

Als Gift wurde, wo nichts anderes angegeben wird, die folgende Lösung angewandt :

As_2O_3		1,0 gr.
K_2CO_3		1,0 gr.
H_2O	bis	100,0 c.c.

Die Lösung enthält also 1 Proc. Arsentrioxyd.

Zum chemischen Nachweis des Arseniks wurde Blut oder Organe mit concentrirter Salzsäure (in der Menge von ca 1/4—1/3 des zu untersuchenden Materials) gemischt, eine Nacht stehen gelassen, zermahlt und auf Wasserbad unter allmähligem Zusatz von chlorsaurem Kalium zersetzt. Nach der vollständigen Zersetzung und Verjagung des Chlors wurde die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt, mehrere Tage lang zum Absetzen des Schwefelarsens stehen gelassen, filtrirt, der Rückstand mit Kaliumnitrat und Soda verpufft und nach der Verjagung der Salpeter- und salpetrigen Säure auf dem Wasserbad durch Schwefelsäure, bekannter Weise nach Marsh auf Arsen untersucht. Zur Schätzung der Arsenmenge im Spiegel wurden einige Normalröhrchen vom bekannten Quantum Arsen bereitet, welche als Massstab dienten. Auch die Abbildung der Arsenspiegel nach Otto im Lehrbuch der Intoxicationen von Kobert wurde zum Vergleich herangezogen.

I. — Bestimmung der einfachen tödtlichen Dosis bei verschiedenen Applicationsweisen.

Für meine weiteren Untersuchungen, wie ich sie schon oben angedeutet habe, genügte es die minimale Dosis zu kennen, welche auf einmal ins Blut resp. Unterhautzellgewebe injicirt, ein Thier überhaupt zum Tode führt. Für die intravenöse Injection benutzten wir wegen der leichteren Manipulation gewöhnlich die Vena marginalis des Ohres. Wir wissen aber, dass die Leber verschiedene Gifte, besonders die metallischen, aufspeichert. Auch das Arsen soll bei dessen Vergiftung gerade dort in grösserer Quantität gefunden werden. Es fragte sich nun, ob irgend ein Unterschied zwischen der Giftigkeit besteht, wenn man einmal das Gift in die Ohrvene und einmal in das Gebiet der Pfortader injicirt; im anderen Worte, ob man eine gewisse Entgiftungskraft der Leber experim ntell constatiren kann. Ich habe also auch diese letzte Vergiftungsweise in den Rahmen meiner Untersuchung aufgenommen.

Weiter wissen wir von Roux und Borrel (1), dass die Toxine und auch viele chemischen Gifte, wenn direct in Hirnsubstanz injicirt, bedeutend stärker wirken, als bei den anderen Applicationsweisen. Besredka hat gefunden, dass die tödtliche Dosis des Arsens nach dieser Weise 100 mal kleiner ist, als die subcutane Dosis. Nun wie verhält sich Arsenik, wenn er in die A. carotis injicirt wurde? Wir haben also auch die tödtliche Dosis bei peripherischer Injection in die Carotis festgestellt. Zum Vergleich wurden einige Versuche mit Injection in A. cruralis vorgenommen. Auch die von Besredka angegebene tödtliche Dosis bei der directen Injection in die Hirnsubstanz selbst wurde constatirt und wird nebst ihren Erscheinungen in diesem Capitel erörtert werden.

1. Subcutane Injection.

Man findet in der oben schon citirten Arbeit von Brouardel zahlreiche Versuchsprotocolle, die er an Kaninchen und Meerschweinchen, die mit verschiedenen Arsendosen und auf verschiedene Weisen vergiftet wurden, beobachtete. Ich werde vorerst seine Resultate, die sich auf die subcutan vergifteten Kaninchen beziehen, in einer Tabelle wiedergeben.

(1) Roux u. Borrel : *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos.* Annales de l'Institut Pasteur, 1898, No IV.

TABELLE I.

Nummer der Thiere	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 in mgr., auf Kilo Thier berechnet	Tod nach
1	2520	100,0	36 Min.
2	1800	100,0	28 »
3	2095	80,0	55 »
25	2465	40,0	1 St. 10 Min.
4	2980	10,0	10—12 St.
5	2270	8,0	—
6	2680	7,0	—
7	2970	5,0	—
8	3225	1,5	—
9	2200	0,8	—
10	3760	0,4	—

Die minimale tödtliche Dosis des Arseniks nach einmaliger subcutaner Injection beträgt also nach ihm 10 mgr. pro Kilo Thier.

In der BESREDKA'schen Arbeit ist leider die Angabe über Dosen sehr spärlich. Man findet auf S. 212, dass ein Kaninchen von 1920 gr. Körpergewicht zwischen 12—23 Stunden nach der subcutanen Gabe von 17 mgr. Arsenik (= 8,8 mgr. pro Kilo) starb, und dass ein anderes Kaninchen von 2000 gr. bei einer Dosis vom 10 mgr. (= 5 mgr. pro Kilo) überlebte. Auf Seite 215 steht noch folgende Notiz : « Lapin de 2,020 grammes, reçoit le 4 novembre, à 3 h. 20', 14 c.c. de la solution d'acide arsénieux à 1/1000 qui a tué le témoin en 36 heures ». Wenn man dieses Controllthier als ebenso schwer wie das genannte denkt, so entspricht diese Dosis ca 7 mgr. pro Kilo Thier. Vergleichen wir diese Zahlen mit denen von BROUARDEL, so wird ein ziemlich deutlicher Unterschied zwischen beiden bemerkt.

Nun schreiten wir zur Wiedergabe unserer eigener Untersuchungen über.

Versuch 1.

(Injection von 6,5 mgr. As_2O_3 pro Kilo. Ueberleben.)

5. Nov. 1336 gr. Körpergewicht.
6. » 1304 gr.
7. « 1340 gr.
8. » 1324 gr. 4 h. Injection von 8,6 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo As_2O_3.
9. » 1322 gr.
10. » 1275 gr.
21. » 955 gr. minimales Körpergewicht.
28. » 1015 gr.
19. Dec. 1178 gr. Gesund. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 2.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

7. Oct. 1702 gr. Körpergewicht. 10 h. 11,9 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
8. » 1572 gr.

9. Oct. 1490 gr.
10. » 1371 gr.
11. » 1235 gr.
12. » 1154 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Sehr kleiner Magen und Blinddarm. Keine Blutungen. Harnblase stark mit saurem, stark eiweisshaltigem Harn gefüllt. Leber fettig degenerirt. Nieren mit einer trüben Zone zwischen Rinden- und Marksubstanz. Herz hochgradig degenerirt. Lungen normal.

Versuch 3.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

10. Oct. 1495 gr. Körpergewicht. 4 h. 10,5 mgr. = 7,0 pro Kilo.
11. » 1293 gr.
12. » 1222 gr.
13. » 1132 gr.
14. » 1041 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Darm sehr klein. Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Harn stark eiweisshaltig. Leber- und Nierenveränderung wie beim Versuch 2. Herzveränderung macroskopisch undeutlich.

Versuch 4.

(7.0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

10. Nov. 1050 gr. Körpergewicht.
12. » 1087 gr.
13. » 1103 gr. 4 h. 7,7 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
14. » 1163 gr.
16. » 1062 gr.
23. » 1030 gr. Normal. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 5.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Tagen.)

16. Oct. 1112 gr. Körpergewicht. 5 h. 8,9 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
17. » 1015 gr.
18. » 1000 gr.
19. » 961 gr.
20. » 853 gr. 12 h. Tod.

Sectionsbefund : Dickdarm mit breiigem Inhalt. Deutliche Degneneration der Leber, Nieren und des Herzens. Harnblase leer.

Versuch 6.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 6 Stunden.)

1. Nov. 1305 gr. Körpergewicht.
3. » 1250 gr.
5. » 1321 gr.
7. » 1326 gr. 11 h. 10,6 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo. 12 h. Diarrhöe. 5 h. Tod.

Sectionsbefund : Kleine Blutungen an der Magenmucosa. Organe blutreich, Harnblase leer.

Versuch 7.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10—21 Stunden.)

9. Nov. 870 gr. Körpergewicht.
10. » 980 gr.
11. » 970 gr. 10 h. 7,7 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
12. » 790 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Starke Erweiterung der Mesenterialgefässe. Petechien an der Magenmucosa und an der Serosa des Coecums. Leber etwas entfärbt. Nieren sehr blutreich. Harnblase leer.

Versuch 8.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

7. Nov. 943 gr. Körpergewicht. 11 h. 7,5 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
8. » 814 gr.
10. » 850 gr.
18. » 895 gr.
2. Dec. 952 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 9.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

10. Nov. 1317 gr. Körpergewicht.
11. » 1332 gr. 10 h. 10,6 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
12. » 1163 gr.
21. » 960 gr.
5. Dec. 880 gr.
19. » 803 gr.
27. » 783 gr. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 10.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 9—20 Stunden.)

27. Oct. 1284 gr. Körpergewicht.
29. » 1288 gr.
30. » 1304 gr. 11 h. 11,7 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.
31. » 1224 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Alle Organe blutreich. Erweiterung der Haut- und Mesenterialgefässe. Blutungen an der Magenmucosa.

Versuch 11.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

27. Oct. 1223 gr. Körpergewicht.
29. » 1230 gr.
30. » 1237 gr. 11 h. 11,1 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo. 4 h. 30′ Tod.

Sectionsbefund : Erweiterung der Gefässe. Blutungen des Magens und des Coecums. Hyperämie der Organe.

Versuch 12.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

27. Oct. 1478 gr. Körpergewicht.
29. » 1457 gr.
30. » 1457 gr. 11 h. 13,1 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo. 4 h. 30′ Tod.

Sectionsbefund wie in beiden letzten Fällen.

Versuch 13.

(9,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

21. Oct. 1298 gr. Körpergewicht.
23. » 1318 gr.
24. » 1358 gr. 3 h. 12,2 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.
25. » 1214 gr.
26. » 1192 gr.
2. Nov. 1226 gr.
23. » 1337 gr. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 14.

(10,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

6. Oct. 1590 gr. Körpergewicht. 3 h. 15,9 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo.
7. » 1392 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Erweiterung der Gefässe. Blutungen an der Magenschleimhaut. Flüssiger Inhalt des Dickdarms. Blase leer.

Versuch 15.

(10,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

21. Oct. 1273 gr. Körpergewicht.
23. » 1306 gr.
24. » 1302 gr. 3. h. 13,0 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo.
25. » 1204 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutungen an der Magenmucosa und Darmserosa

Die Resultate stellen wir in Tabelle II zusammen.

TABELLE II.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
1	1324	6,5	—
2	1702	7,0	4 1/2 Tagen
3	1495	»	3 1/2 »
4	1103	»	—
5	1112	8,0	4 Tagen
6	1326	»	6 St.
7	970	»	10—21 St.
8	943	»	—
9	1332	»	—
10	1304	9,0	9—20 St.
11	1237	»	5 1/2 St.
12	1457	»	5 1/2 St.
13	1358	»	—
14	1590	10,0	5—16 St.
15	1302	»	5—16 St.

Wir ersehen zunächst aus dieser Tabelle, dass die Empfindlichkeit des Kaninchens gegen Arsenik individuell schwankt. Bei den Dosen zwischen 7,0 und 9,0 mgr. pro Kilo geht ein Theil der Thiere zu Grunde und bleibt der andere im Leben. Betrachten wir aber die Fälle, wo die Thiere tödtlichen Ausgang nahmen, so bemerken wir, dass die Lebens-



dauer mit der Zunahme der Dose durchschnittlich immer verkürzt wird. Bei 7,0 mgr. leben die Thiere ohne Ausnahme wenigstens einige Tage und bei 9,0 mgr. sterben alle schon nach wenigen Stunden. Auch die Häufigkeit der Todesfälle ist der Grösse der Dose ziemlich proportional. Wir bemerken ferner, dass die Resultate von Brouardel innerhalb der Grenze dieser individuellen Schwankung sich befinden. (Vgl. Tabelle I. N° 4, 5 und 6.)

Was die Vergiftungssymptome und anatomischen Veränderungen betrifft, werden wir darauf am Schlusse dieses Capitels näher zurückkommen. Hier sei nur bemerkt, dass der Arsenik vom Unterhautgewebe aus sehr schnell resorbirt werden muss, da die charakteristischen Symptome, namentlich Diarrhöe, manchmal schon am Ende der ersten Stunde auftreten.

2. Injection in Vena marginalis.

Auch diese Vergiftungsweise wurde von Brouardel studirt. Seine Daten sind folgende :

TABELLE III.

Nummer der Thiere	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
11	3250	10,0	20 St.
12	2070	7,0	3 Tagen
13	3560	5,0	—
14	3950	6,0	—
15	1570	4,0	—

Es ergibt sich daraus, dass die minimale tödtliche Dosis nach ihm 7,0 mgr. pro Kilo ist.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN :

Versuch 16.

(4,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1675 gr. Körpergewicht. 12 h. 6,7 mgr. = 4,0 mgr. pro Kilo.
15. » 1575 gr.
16. » 1522 gr. Das kleinste Körpergewicht.
27. » 1631 gr. Das Thier verhält sich normal.

Versuch 17.

(4,5 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1662 gr. Körpergewicht. 12 h. 7,5 mgr. = 4,5 mgr. pro Kilo.
15. » 1573 gr.
16. » 1586 gr.
24. » 1430 gr. Das kleinste Körpergewicht.
2. Oct. 1496 gr.
9. » 1538 gr. normal.

Versuch 18.

(5,5 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

14. Sept. 1862 gr. Körpergewicht. 12 h. 10,3 mgr. = 5,5 mgr. pro Kilo.
15. » 1830 gr.
16. » 1728 gr. Das kleinste Körpergewicht.
23. » 1775 gr.
2. Oct. 1734 gr.
16. » 1814 gr. normal.

Versuch 19.

(6,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

14. Sept. 1712 gr. Körpergewicht. 12 h. 10,3 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
15. » 1542 gr.
16. » 1460 gr.
18. » 1475 gr.
20. » 1236 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit eingedickter Kothmasse. Harnblase mit eiweisshaltigem Harn gefüllt. Degeneration der Leber. Hyperämie der Nieren. Herz stark verfettet, bes. deutlich an Papillarmuskeln der linken Kammer.

Versuch 20.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

6. Nov. 1267 gr. Körpergewicht.
7. » 1288 gr.
8. » 1300 gr. 4 h. 7,8 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
9. » 1215 gr.
10. » 1075 gr.
25. » 1076 gr.
10. Dec. 980 gr. Das kleinste Körpergewicht.
19. » 1017 gr.
27. » 1078 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 21.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

15. Sept. 1462 gr. Körpergewicht.
17. » 1488 gr.
18. » 1460 gr. 4 h. 9,5 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
19. » 1342 gr.
20. » 1317 gr.
21. » 1215 gr.
23. » 1013 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Coecum auffallend klein. Degeneration der Leber, Nieren und des Herzens.

Versuch 22.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

3. Oct. 1339 gr. Körpergewicht. 3 h. 8,7 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4. » 1210 gr.



5. Oct. 1145 gr.
7. » 1056 gr.
9. » 878 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim vorigen. Harnblase mit saurem, eiweisshaltigem Harn gefüllt.

Versuch 23.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 19 Tagen.)

26. Sept. 1750 gr. Körpergewicht. 5 h. 11,3 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
27. » 1604 gr.
29. » 1488 gr.
7. Oct. 1303 gr.
14. » 1175 gr.
15. » 1056 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Organe im allgemeinen blass. Keine merkbare Veränderung. als nur sehr kleiner Magendarm.

Versuch 24.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

15. Sept. 1490 gr. Körpergewicht.
17. » 1440 gr.
18. » 1458 gr. 4 h. 10,2 mgr. = 7.0 mgr. pro Kilo.
19. » 1372 gr.
20. » 1348 gr.
21. » 1294 gr.
22. » 1165 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim Versuch 22.

Versuch 25.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 21 Stunden.)

23. Sept. 1287 gr. Körpergewicht. 11 h. 9,0 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
24. » 1141 gr. 8 h. früh Tod.

Sectionsbefund : Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Erweiterung der Mesenterialgefässe. Harnblase leer. Mucöse Blutungen des Magens. Leber und Nieren blutreich.

Versuch 26.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5—16 Stunden.)

3. Oct. 1208 gr. Körpergewicht. 3 h. 8,5 mgr. = 7,0 pro Kilo.
4. » 960 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 27.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

4. Oct. 1608 gr. Körpergewicht. 3 h. 11,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
5. » 1304 gr.
6 » 1272 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 28.

(7,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

16. Sept. 1603 gr. Körpergewicht.
17. » 1628 gr.
18. » 1628 gr. 4 h. 12,2 mgr. = 7,5 mgr. pro Kilo.
19. » 1530 gr.
20. » 1470 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Darminhalt breiig. Organe blutreich. Nieren mit degenerirter Zone zwischen Mark- und Rindensubstanz.

Versuch 29.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 6 Stunden.)

22 Sept. 1588 gr. Körpergewicht. 12 h. 12,7 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo. Nachmittags starke Diarrhöe. 6 h. Tod.

Sectionsbefund : Alle Organe blutreich. Magenblutung fehlt.

TABELLE IV.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
16	1675	4,0	—
17	1662	4,5	—
18	1862	5,5	—
19	1712	6,0	5 1/2 Tagen
20	1300	»	—
21	1460	6,5	4 1/2 Tagen
22	1339	»	5 1/2 »
23	1750	»	19 Tagen
24	1458	7,0	3 1/2 Tagen
25	1287	»	22 St.
26	1208	»	5—16 St.
27	1608	»	1 1/2 Tagen
28	1628	7,5	1 1/2 »
29	1588	8,0	6 St.

Aus dieser Tabelle kann man folgende Schlüsse ziehen :

1. Die Dosis von 6,0 mgr. pro Kilo Kaninchen bildet bei der Injection in V. marginalis die Grenze der tödtlichen und nicht tödtlichen Dosis. Alle Thiere überleben die kleinere Dosis und sterben an grösseren.

2. Der Tod folgt bei 6,5 mgr. nach wenigstens mehreren Tagen, bei 7,0 mgr. innerhalb einiger Tage und bei 8,0 mgr. schon nach wenigen Stunden.

3. Die minimale tödtliche Dosis ist hier deutlich niedriger und der Tod folgt rascher, als bei der subcutanen Injection.

4. Für die Resultate von Brouardel gilt hier auch, was ich oben bei der subcutanen Injection bemerkt habe (S. 76).

3. Injection in Vena mesenterica.

Zur Ausführung wurde die Bauchhöhle unter streng aseptischen Maassregeln an der Linea alba geöffnet, eine Dünndarmschlinge heraus-

gesucht und die Lösung in die Vena injicirt. Die Bauchwunde wurde doppelt zugenäht und mit Collodium überzogen. Der Verlauf war immer glatt und es trat kein Zeichen von Peritonitis auf, wie es auch bei der Section constatirt wurde.

Versuch 30.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

28. Oct. 1094 gr. Körpergewicht.
30. » 1114 gr.
31. » 1135 gr. 11 h. 6,8 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
1. Nov. 1028 gr.
2. » 997 gr.
3. » 960 gr. Das kleinste Körpergewicht.
4. » 1008 gr.
9. » 1205 gr.

Das Thier starb am 22. Nov. Bei der Section wurde die miliare Leber- und Peritoneumtuberculose constatirt.

Versuch 31.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 18 Tagen.)

5. Nov. 1171 gr. Körpergewicht.
6. » 1138 gr.
7. » 1190 gr. 5 h. 7,7 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
8. » 1158 gr.
9. » 1123 gr.
15. » 1221 gr.
20. » 990 gr.
23. » 800 gr. Tod.

Sectionsbefund: Aeusserst kleiner Magen und Darm. Sonst keine nennenswerthe Veränderung.

Versuch 32.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 Tagen.)

19. Oct. 970 gr. Körpergewicht. 5 h. 6,8 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
20. » 846 gr.
21 » 798 gr. Nachmittags Tod.

Sectionsbefund: Unterleibsorgane blutreich. Kleine mucöse Blutung des Magens. Dickdarminhalt breiig. Leberdegeneration undeutlich.

Versuch 33.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 8 Stunden.)

25. Oct. 1990 gr. Körpergewicht.
26. » 1974 gr.
27. » 1952 gr. 11 h. 13,3 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo. 7 h. Tod.

Sectionsbefund: Blutungen an Magen und Coecum. Alle Organe blutreich.

Versuch 34.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 21 Stunden.)

10. Nov. 1155 gr. Körpergewicht. 10 h. 8,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
11. » 1032 gr. 9 h. Tod.
Sectionsbefund : Magenblutung.

TABELLE V.

Versuchsnummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
30	1135	6,0	—
31	1190	6,5	18 Tagen
32	970	7,0	2 Tagen
33	1052	»	8 St.
34	1155	»	21 St.

Vergleichen wir die Daten dieser Tabelle mit denen der Tabelle IV, so finden wir die beiden fast identisch. Bei der Dose von 6,5 mgr. pro Kilo starb das Thier nach mehreren Tagen an der allgemeinen Schwäche; und bei der Dose von 7,0 mgr. erfolgte der Tod ebenso rasch wie bei jenem Falle. Der Einfluss der Leber auf die Vergiftung, welche wir in unserer Frage gestellt haben, scheint also jedenfalls kein bedeutender zu sein.

4. Injection in Arteria carotis.

Sie geschah mittelst einer ganz feinen Nadel, die, während der Blutstrom durch das Anspannen des Gefässes mittelst eines Fadens verhindert wurde, peripherisch hineingesteckt wurde. Nach beendeter Injection wurde der Faden losgelassen, um das Blut einige Minuten durchströmen zu lassen, und damit das Gift weiter zu beförderen. Die Thiere machten während der Injection gewöhnlich einige Bewegungen. Blutverlust neben dem Stich trat nie auf. Die Carotis wurde dann doppelt unterbunden und die Nadel herausgezogen. Zur Injection wurde gewöhnlich die rechte Carotis benutzt.

Versuch 35.

(3,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

3. Oct. 1360 gr. Körpergewicht. 4 h. 4,1 mgr. = 3,0 mgr. pro Kilo.
4. » 1258 gr.
5. » 1288 gr.
13. » 1234 gr.
27. » 1213 gr. normal. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 36.

(6,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

10. Oct. 1780 gr. Körpergewicht. 3 h. 10,7 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo. Zunächst keine Lähmung bemerkbar.

11. Oct. 1560 gr. Parese der Extremitäten, die mit der Zeit zunimmt. Am Abend liegt das Thier auf Seite.

12. » 1500 gr. Parese nimmt zu. Allmählig comatös. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Stark verlangsamte Respiration.

13. » 1415 gr. Status idem.

14. » 1378 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magen und Darm sehr wenig gefüllt. Blase mit eiweisshaltigem Harn. Dickdarm mit harter Kothmasse. Keine deutliche Verfettung der Organe.

Versuch 37.

(6,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

18. Oct. 1094 gr. Körpergewicht. 3 h. 6,6 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.

19. » 985 gr.

20. » 1014 gr.

27. » 1114 gr. normal. Nicht weiter beobachtet.

Versuch 38.

(6,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

29. Oct. 1288 gr. Körpergewicht.

30. » 1279 gr. 11 h. 8,3 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo. Ganz unbedeutende Parese der vorderen Extremitäten, welche in kurzer Zeit vorüberging.

31. » 1182 gr.

1. Nov. 1153 gr.

2. » 1083 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutung an der Magenschleimhaut. Harn stark eiweisshaltig. Starke Nieren- und Leberverfettung. Herz ebenfalls. Lungen congestionös.

Versuch 39.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3—14 Stunden.)

4. Oct. 1075 gr. Körpergewicht. 5 h. 7,5 mgr. = 7,0 pro Kilo in die linke Carotis injicirt. Die Injection in die rechte Carotis mislungen und das Gefäss unterbunden. Gleich nach der Injection leichte Parese der vorderen Körperhälfte.

5. » 895 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Flüssiger Dickdarminhalt. Blutungen an der Magenschleimhaut. Erweiterung der Mesenterialgefässe. Leichte Injection der Pia mater.

Versuch 40.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 15 Stunden.)

5. Oct. 1397 gr. Körpergewicht. 5 h. 9,7 mgr. = 7.0 mgr. pro Kilo in die linke Carotis. Die Injection in rechte ebenfalls mislungen

6. » 1240 gr. Früh 8 h. Tod.

Sectionsbefund wie beim letzten.

Versuch 41.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3—14 Stunden.)

16. Oct. 1162 gr. Körpergewicht. 5 h. 9,3 mgr. (= 8,0 mgr. pro Kilo)

17. » 1030 gr Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund wie bei den beiden letzten.

TABELLE VI.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
35	1360	3,0	—
36	1780	6,0	3 1/2 Tagen
37	1094	»	—
38	1279	6,5	2 1/2 Tagen
39	1075	7,0	3—14 St.
40	1397	»	15 St.
41	1162	8,0	3—14 St.

Die minimale tödtliche Dosis ist nach dieser Tabelle dieselbe wie bei der Injection in V. marginalis. Die Gabe von 6,0 mgr. pro Kilo bildet hier auch den Uebergang der nicht tödtlichen zur tödtlichen Dosis.

Bemerkenswerth ist, wie das angeführte Protocoll zeigt, dass ein Thier (Versuch 36) am nächtsten Tage der Vergiftung (mit einer Gabe von 6,0 mgr. pro Kilo) eine allgemeine Parese bekam, die bis zum Tode dauerte. Darauf werden wir noch in dem Abschnitte der intracerebralen Injection zurückkommen.

Bei den anderen Thieren waren die Symptome, abgesehen von der kurz dauernden, gleich nach der Entfesselung beobachteten leichten Parese, dieselben wie bei anderen Vergiftungsweisen. Auch die Sectionsbefunde, selbst des Gehirns, brachten nichts besonderes.

5. Injection in Arteria cruralis.

Die Injection wurde unterhalb des Poupart'schen Bandes und oberhalb der Verzweigungsstelle der A. profunda femoris vorgenommen. Nach der Injection wurde das Gefäss sogleich doppelt unterbunden, denn das Gefäss war zu klein, um nachträglich das Blut durchzuleiten, wie es bei der Carotisinjection geschah.

Versuch 42.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 31 Tagen.)

21. Oct. 1287 gr. Körpergewicht.
23. » 1283 gr.
24. » 1306 gr. 5 h. 9,1 mgr. = 7,0 mgr. pro kilo in A. crur. sin. Keine Lähmung bemerkbar.
25. » 1190 gr. Diarrhöe. Deutliche Parese des linken Schenkels.
26. » 1246 gr. Lähmung nimmt zu.
28. » 1302 gr.
1. Nov. 1143 gr. Gangräne des linken Schenkels.
8. » 1086 gr.
15. » 872 gr. Linke hintere Extremität bis auf Kniegelenk abgefallen.

22. Nov. 818 gr.

24. » 763 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Linke hintere Extremität nur mit Oberschenkel. Die Wunde bis auf eine kleine oberflächliche eiternde Fistel zugeheilt. Magendarm sehr klein. Harn mit Spur von Eiweiss. Leber, Nieren, Herz und Lungen macroskopisch normal.

Versuch 43.

(7,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

4. Nov. 1080 gr. Körpergewicht.

6. » 1112 gr.

7. » 1085 gr. 12 h. 8,1 mgr. = 7,5 mgr. pro Kilo in A. crur. sin.

8. » 1002 gr. Deutliche Lähmung des linken Beins. Diarrhöe.

9. » 937 gr.

11. » 866 gr.

13. » 715 gr. Todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit flüssigem Inhalt. Harnblase leer. Leichte Degeneration der Leber, der Nieren und des Herzens.

Versuch 44.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

27. Oct. 1230 gr. Körpergewicht.

29. » 1195 gr.

30. » 1187 gr. 12 h. 9,5 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo in linke cruralis. Leichte Lähmung des linken Beins nach der Injection.

31. » 1056 gr. Lähmung zugenommen.

2. Nov. 1105 gr.

9. » 983 gr. Gangräne.

23. » 915 gr.

7. Dec. 915 gr.

19. » 996 gr. Unterschenkel abgefallen und Wunde vollständig zugeheilt. Das Thier sonst gesund.

Versuch 45.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

6. Nov. 1086 gr. Körpergewicht.

7. » 1095 gr.

8. » 1148 gr. 4 h. 9,2 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo in linke A. crur. Gleich nach der Injection Lahmung des Beines.

9. » 1100 gr.

11. » 1024 gr.

12. » 992 gr.

13. » 920 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Linke Schenkelhaut gangränos. Dickdarm mit diarrhöischem Inhalt. Organveranderung undeutlich.

Versuch 46.

(8,5 mgr. pro Kilo. Tod nach 25 Stunden.)

5. Nov. 1195 gr. Körpergewicht.

6. » 1224 gr.

7. » 1164 gr. 5 h. 9,8 mgr. = 8,5 mgr. pro Kilo. Lähmung.

8. » 1140 gr. Comatös. 6 h. Tod.

Sectionsbefund: Musculatur des linken Schenkels roth. Leichte Hyperämie der Organe. Keine Magenblutung.

TABELLE VII.

Versuchsnummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
42	1306	7,0	31 Tagen
43	1085	7,5	5 1/2 Tagen
44	1187	8,0	—
45	1148	8,0	4 1/2 Tagen
46	1164	8,5	25 St.

Wir sehen aus diesen Daten, dass die Thiere bei der intracruralen Injection eine höhere Dosis Arsenik vertragen, als bei den drei anderen Methoden. Ein Thier hat 31 Tage lang nach der Gabe von 7,0 mgr. pro Kilo gelebt und das andere sogar die Vergiftung mit 8,0 mgr. pro Kilo überlebt. Andererseits aber bemerken wir eine starke Veränderung an der Extremität, wo das Gift injicirt wurde. Schon bei der Injection sieht man Zittern der Zehen und fibrilläre Zuckungen der Unterschenkelmuskulatur auftreten. Gleich oder einige Stunden nach der Injection stellt sich Lähmung des betreffenden Gliedes ein, die immer zunimmt und nie verschwindet. Nach etwa einer Woche fängt die Haut daselbst an, gangränös zu werden. Die Muskulatur nimmt immer an Umfang ab und fällt allmählig der Gangräne anheim. Schliesslich kommt der Unterschenkelknochen zum Vorschein und etwa 3 Wochen nach der Injection löst sich der ganze Unterschenkel ab. Falls das Thier noch weiter lebt, heilt die Wunde vollständig, sieht das Thier munter aus und nimmt das Körpergewicht allmählich zu (Versuch 44).

Wie kann man nun diese locale Erscheinung erklären? Sie ist nicht die Folge der einfachen Unterbindung der A. cruralis, sondern muss auf eine locale Wirkung des Arseniks zurückgeführt werden.

Es wird allgemein angenommen, dass der Arsenik mit dem Eiweiss keine Verbindung bildet, er ist jedoch als ein zwar langsam aber sehr stark wirkendes Aetzmittel bekannt. Wie diese letzte Wirkung zu Stande kommt, findet bis jetzt keine festgestellte Erklärung. Sehr beachtenswerth ist aber die Theorie von BINZ(1), die auf eine Sauerstoffübertragende

(1) BINZ: Vorlesungen über Pharmakologie. 2. Aufl., 1891, S. 413.

Eigenschaft des Arseniks beruht. Die locale Erscheinung bei der intracruralen Injection kann also auch als eine Arsenikwirkung auf das lebende Protoplasma aufgefasst werden. Es fragt sich nun, warum tritt bei der Injection in A. carotis keine locale Erscheinung auf? Der Grund dazu ist vielleicht in einer stärkeren Anastomose der Hirngefässe zu suchen. Selbst in solchen Fällen, wo die beiden Carotis unterbunden wurden (Versuch 39 und 40), wurde keine locale Wirkung bemerkt. Die A. vertebralis muss hier die Rolle spielen, das Gift wegzuspülen, bevor es im Carotisgebiet absorbirt wird und zur localen Wirkung gelangt. Das Versuchsresultat von FREDERICQ (1), welches auf eine mächtige Anastomose der Kopfgefässe hinweist, macht diese Annahme sehr wahrscheinlich. Dagegen muss bei den Extremitäten der Collateralkreislauf erst langsam, durch kleine Hautgefässe, hergestellt werden, sodass das Gift längere Zeit nach der Injection dort verweilen muss. Es muss natürlich vorausgesetzt werden, dass die locale Wirkung von der Concentration des Giftes abhängt, wie es bei allen local wirkenden Mitteln der Fall ist.

Man könnte also vielleicht sagen, dass die Gangräne der hinteren Extremität durch den Mangel derjenigen Momente entstanden sei, die das Gift genügend schnell wegspülen oder verdünnen.

Die schwächere allgemeine Wirkung findet dadurch ihre Erklärung, dass ein Theil des Giftes an Ort und Stelle zurückgehalten wird und nur der andere Theil in den allgemeinen Kreislauf kommt.

Als Analogon dieser localen Wirkung des Arsens, ist diejenige bei der intracerebralen Injection, worzu wir jetzt übergehen, zu nennen.

6. INTRACEREBRALE INJECTION.

BESREDKA sagt in seiner oben schon mehrmals citirten Abhandlung über Arsenik (S. 221) : « que le lapin inoculé dans le cerveau meurt de la dose 100 fois inférieure à celle qui tue en injection sous la peau », und « que des phénomènes d'intoxication (diarrhée, dégénérescence graisseuse des organes et autres) sont exactement les mêmes dans les deux cas ».

Da muss man sich zuerst fragen : Wo und in welchem Quantum in Hirnsubstanz applicirt verträgt das Thier eine sonst unschädliche Lösung, z. B. physiologische Kochsalzlösung, ohne jede Erscheinung? In BESREDKA's Beschreibung findet man keine Angabe, wo das Gift injicirt

(1) FREDERICQ : *Verschluss der 4 Kopfschlagadern beim Kaninchen, etc.* Centralblatt für Physiologie, Bd. VIII, S. 625, 1894.



wurde, ebenso wenig in der Arbeit von Roux und Borrel (1), die zuerst diese Injectionsmethode angewandt haben.

Bruno (2) hat gefunden, dass 0,25—0,5 c.c. einer 0,9 % iger oder 4 % iger NaCl-Lösung ohne jede Wirkung bleiben, wenn sie von der im vorderen rechten Winkel zwischen Sutura coronalis und Sutura sagittalis am Kaninchen gemachten Trepanationsöffnung mit einer vorn rechtwinklig abgebogenen Canüle in einer Tiefe von 3—4 mm. injicirt werden.

Diese Stelle habe ich auch bei meiner Untersuchung gewählt nur mit einem Unterschiede, dass ich immer die linke Seite benutzte. Nachdem Dura mater durch Trepanation blosgelegt war, wurde die Lösung mittelst einer geraden dünnen Canüle etwa 4 mm. tief, vorn und etwas nach unten eingespritzt. Ich konnte auch constatiren, dass die da injicirte physiologische Kochsalzlösung ohne Wirkung bleibt. Bei 2 Kaninchen ist die Injection von 0,2 c.c. dieser Lösung ohne irgend ein Symptom verlaufen. Bei einem wurde nur eine unbedeutende Gewichtsabnahme (80 gr. in 3 Tagen) constatirt.

In den folgenden Versuchen wurde eine Arseniklösung der Concentration von 1 pro Mille angewandt. Nur beim Versuch 57 wurde ausnahmsweise 1 % ige Lösung injicirt. Die grösste injicirte Flüssigkeitsmenge betrug 0,2 c.c.

Versuch 47.

(0,034 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

1. Dec. 1360 gr. Körpergewicht.
4. » 1388 gr.
5. » 1404 gr.
6. » 1480 gr. 4 h. 0,05 c.c. = 0,034 mgr. pro Kilo. Keine Erscheinung.
7. » 1294 gr. Keine Erscheinung. Das Thier frisst nicht.
8. » 1329 gr. Lähmung der Nackenmuskeln. Schnauze am Boden.
9. » Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit eingedickter Kothmasse. Blase mit saurem, leicht eiweisshaltigem Harn gefüllt. Alle Organe normal. Kleine, vereinzelte Blutungen an Hirnventrikel.

Versuch 48.

(0,038 mgr. pro Kilo. Tod nach 16 Stunden.)

11. Dec. 1304 gr. Körpergewicht. 4 h. 0,05 c.c. = 0,038 mgr. pro Kilo. bis 7 h. keine Erscheinung.
12. » 1140 gr. Früh 8 h. Tod.

Sectionsbefund : Wie beim letzten Versuche.

---

(1) Roux und Borrel : *Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos*. Annales de l'Institut Pasteur, N° IV, 1898.

(2) Bruno : *Ueber die Injection von Giften ins Gehirn*. Deutsche med. Wochenschrift, 1899, N° 23.

Versuch 49.

(0,041 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

11. Dec. 1207 gr. Körpergewicht. 4 h. 0,05 c.c. = 0,041 mgr. pro Kilo.
12. » 1144 gr. Keine Erscheinung.
13. » 1100 gr.
14. » 1108 gr.
15. » 1125 gr.
19. » 1166 gr.
27. » 1207 gr.
2. Jan. 1336 gr. Nicht mehr beobachtet.

Versuch 50.

(0,077 mgr. pro Kilo. Tod nach 17 Stunden.)

1. Dec. 1144 gr. Körpergewicht.
3. » 1200 gr.
4. » 1208 gr.
5. » 1290 gr. 5 h. 0,1 c.c. = 0,077 mgr. pro Kilo. 5 h. 30′ Seitenlage. Tiefe, langsame Athmung. 6 h. 30′ Darmentleerung.
6. » 1223 gr. 10 h. Tod.

Sectionsbefund : Einige kleine Petechien an Magenschleimhaut. Hirn normal; beide Hemisphäre gleich aussehend.

Versuch 51.

(0,077 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

7. Dec. 1290 gr. Körpergewicht. 11 h. 25′ 0,1 c.c. | 0,077 mgr. pro Kilo. 11 h. 45′ Nackenlähmung.
8. » 1208 gr. Stat. idem.
9. » 1192 gr. Seitenlage.
10. » 1104 gr.
11. » 1024 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit dicker Kothmasse. Magen klein, keine Petechien. Leber und Niere normal. Herz ebenfalls. Lungen mit einigen Ecchymosen. Pia mater injicirt. 8,5 gr. Hirn auf As untersucht, gab ein Spiegel, welches auf ca 0,01 mgr. As geschätzt wurde.

Versuch 52.

(0,102 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Dec. 1225 gr. Körpergewicht. 3 h. 30′ 0,125 c.c. = 0,102 mgr. pro Kilo. 3 h. 40′ Seitenlage. 4 h. 30′ Darmentleerung.
9. » 990 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit weichem Inhalt. Keine Magenblutung. Kleine Petechien an Hirnventrikel. Organe normal.

Versuch 53.

(0,104 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Dec. 1203 gr. Körpergewicht. 3 h. 40′ 0,125 c.c. = 0,104 mgr. pro Kilo. 4 h. Seitenlage.



9. Dec. 1153 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarm mit hartem Inhalt. Kleine Magenblutungen. Hirn mit Petechien in Ventrikeln.

Chemische Untersuchung : Magenschleimhaut nicht ausgespült gibt eine Arsenmenge von weniger als 0,01 mgr.

Versuch 54.

(0,124 mgr. pro Kilo. Tod nach 27 Stunden.)

2. Dec. 1076 gr. Körpergewicht.

4. » 1163 gr.

5. » 1212 gr. 10 h. 35′ 0,15 c.c. | 0,124 mgr. pro Kilo. Gleich nach dem Losbinden Seitenlage. Athmung tief und sehr langsam. 12 h. Stat. idem. Darmentleerung.

6. » 1035 gr. Tod zwischen 1 und 3 Uhr Nachmittags.

Sectionsbefund : Blase mit saurem eiweisshaltigem Harn. Dickdarm mit eingedicktem Inhalt. Leber, Nieren und Herz normal. Linke Seitenventrikel mit ziemlich vielen Petechien.

Versuch 55.

(0,134 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Stunden.)

7. Dec. 1120 gr. Körpergewicht. 11 h. 10′ 0,15 c.c. | 0,134 mgr. pro Kilo. 11 h. 25′ Seitenlage. Tod zwischen 3 h. 30′—4 h. 30′.

Sectionsbefund : Spärliche Magenblutung. Pia injicirt. Hirnventrikel mit Petechien.

Versuch 56.

(0,156 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

30. Nov. 1280 gr. Körpergewicht. 11 h. 30′ 0,2 c.c. | 0,156 mgr. pro Kilo. 5 h. Tod.

Sectionsbefund : Die Injectionsstelle in Hirnsubstanz war als eine Wunde bemerkbar.

Chemische Untersuchung : In Hirnbasis, wo das Gift nicht direct injicirt wurde, wurde ca 0,01 mgr. As gefunden.

Versuch 57.

(1,197 mgr. pro Kilo. Tod nach 35 Minuten.)

20 Oct. 1462 gr. Körpergewicht. 6 h. 10′ 0,17 c.c. von 1 %-Lösung d. h. 1,197 mgr. pro Kilo. 6 h. 20′ Krämpfe, Parese mit Convulsion. 6 h. 45′ Tod unter ganz leichten Krämpfen.

Sectionsbefund : Haemorrhagien der Basalganglien der betreffenden Seite.

TABELLE VIII.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Tod nach
47	1480	0,034	2 1/2 T.
48	1304	0,038	16 St.
49	1207	0,041	—
50	1290	0,077	17 St.
51	1290	0,077	3 1/2 T.
52	1225	0,102	1/2 T.
53	1203	0,104	1/2 T.
54	1212	0,124	27 St.
55	1120	0,134	4 St.
56	1280	0,156	5 1/2 St.
57	1462	1,197	35 Min.

Sowohl die tödtliche Dosis als auch die Vergiftungssymptome weichen hier sehr deutlich von denjenigen der anderen Applicationsweisen ab. Die minimale tödtliche Dosis ist mindestens 200 mal so niedrig als bei der subcutanen Injection. Ausgenommen ein einziger Fall, wo das Thier 0,041 mgr. pro Kilo Arsenik überlebte, gingen alle Versuchsthiere zu Grunde. Selbst bei der Dosis von 0,034 mgr. pro Kilo lebte das Thier nicht länger als 2 1/2 Tage. Die Dosis von 0,13—0,16 mgr. pro Kilo tödtete das Thier schon in wenigen Stunden und von etwas mehr als 1 mgr. pro Kilo sogar innerhalb einer Stunde.

Die Versuchsthiere bekamen nach der Injection meistens Nackenlähmung, welche allmählig in allgemeine Parese überging, und sie nahmen alsdann die Seitenlage an. Bei grösseren Dosen kam die Erscheinung so rasch, dass das Thier gleich nach dem Losbinden auf die Seite fiel. Bei einem Falle, wo eine noch grössere Dosis (1,197 mgr. pro Kilo) in mehr concentrirter Lösung (1 %) gegeben wurde, kamen noch Krämpfe hinzu. Die Parese dauerte immer bis zum Tode, die Thiere wurden comatös und athmeten tief und sehr langsam. Die Reflexerregbarkeit war dabei anscheinend etwas gesteigert.

Hier wurde nie Diarrhöe beobachtet, welche ein so typisches Symptom bei den anderen Applicationsweisen bildet. Wie man aus den oben angegebenen Protocollen ersehen kann, entleerten einige Thiere während der Vergiftung den Darminhalt. Aber die Entleerung war nie wirklich diarrhöisch und scheint die Folge der Dyspnöe zu sein, die bekanntlich eine erhöhte Peristaltik verursacht. Auch bei der Section wurde der Dickdarminhalt immer in gewöhnlicher Consistenz gefunden.

Was noch die Sectionsbefunde anbetrifft, so fanden wir oft Petechien in Hirnventrikeln, sauren, leicht eiweisshaltigen Harn, der wahrscheinlich von dem langdauernden agonischen Zustande herrührt, und selten wenige kleine Blutungen an der Magenschleimhaut. Die Mesenterialgefässe waren meist nur leicht dilatirt. Die Organe wie Leber, Nieren und Herz wurden nie in deutlicher Degeneration gefunden.

Kurz die Erscheinungen und Sectionsbefunde, die ich bei der intracerebralen Injection gesehen habe, weichen im ganzen von der Angabe von Besredka ab und sind kein Bild der Arsenikvergiftung in dem gewöhnlichen Sinne. Sie müssen vielmehr als eine locale Wirkung bezeichnet werden, welche der Arsenik auf die so empfindliche Hirnsubstanz auch in einer so kleinen Dosis ausübt. Bei der Injection in die A. cruralis hat die locale Arsenikwirkung die Gangräne des Unterschenkels zur Folge gehabt und hier eine Lähmung des Gehirns, speciell eine directe Wirkung des Arseniks auf die Zellensubstanz der Basalganglien.

Ich möchte hier noch einmal bemerken, dass diese locale Wirkung nur dann hervortritt, wenn das Gift nicht sofort durch das Blut weggespült oder verdünnt wird. Dementsprechend habe ich sie nicht bei der Injection in A. carotis gesehen und hat BRUNO ebenfalls beim Morphin constatirt, dass eine hohe Dosis (0,04) desselben in die Carotis gehirnwärts gut vertragen wird, während in Hirnsubstanz injicirt die Dosen zwischen 0,001—0,006 gr. stürmische Symptome hervorrufen. Eine Ausnahme wurde nur bei einem Versuche (N° 36) gesehen, wobei die Injection in A. carotis fast dieselben Symptome wie nach der intracerebralen Injection geliefert hat.

BRUNO, der die Wirkung der verschiedenen Körper bei der intracerebralen Injection studirte, ist auch zu dem Schluss gekommen, dass alle Wirkungen dabei streng als locale Giftwirkungen zu betrachten sind. Er untersuchte ferner, wohin das Gift bei dieser Injection eigentlich gelangt. Er injicirte Ferrocyankalium ins Gehirn und bei der Section träufelte er das Eisenchlorid auf das in Serienschnitte zerlegte Gehirn, sodass es wo die injicirte Lösung hingelangte blau gefärbt wurde. Er fand dabei folgendes : « Punktförmige Blaufärbung an der Stichstelle; die Gehirnoberflächen waren sonst ungefärbt. In der abgezogenen Pia mater fand sich starke Blaufärbung. Die Flüssigkeit an der Schädelbasis und überall, wo freie Flüssigkeit angesammelt war, färbte sich intensiv blau. Auf den Durchschnitten war die Auskleidung sämmtlicher Hirnhöhlen, sowohl der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels, des Aquaeductus Sylvii und vierten Ventrikels intensiv berlinerblau gefärbt. Also Blaufärbung in allen von Flüssigkeit umspülten Hirnhöhlen, während die Hirnsubstanz gänzlich ungefärbt blieb ». Bei den Versuchen mit Methylenblau fand er auch dasselbe Resultat und schliesst daraus, dass das ins Hirn injicirte Gift direct und unmittelbar anliegende und benachbarte Centren zu reizen vermag.

Meine chemischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Arsenik sich ziemlich rasch von Ort und Stelle weiter verbreitet. In der gesammten Hirnsubstanz eines Kaninchens, welches 9—21 Stunden nach der Gabe von 0,1 mgr. starb, wurde nur eine kleine Menge Arsen (ca 0,01 mgr.) gefunden (Versuch 51). Bei einem anderen Kaninchen (Gabe von 0,2 mgr.; Tod nach 5 1/2 Stunden) wurde in Hirnbasis, wo also kein Arsenik direct applicirt wurde, doch eine Menge Arsen (ca 0,01 mgr.) nachgewiesen. Die Resultate stehen also mit dem BRUNO'schen ziemlich im Einklang.

Was noch als allgemeine Wirkung bei dieser Injection zu betrachten ist, sind eine leichte Dilatation der Mesenterialgefässe und kleine Blutungen der Magenschleimhaut, die auch nicht constant beobachtet wurden.

Sind sie auch von rein centraler Natur? Die starken Symptome und anatomischen Veränderungen des Verdauungstractus bei der gewöhnlichen Arsenikvergiftung werden wenigstens theilweise als eine directe Arsenikwirkung auf Capillaren angenommen(1). Ob hier eine so kleine Arsengabe auch eine solche directe Wirkung ausüben kann, kann ich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Nur als Thatsache wird hier bemerkt, dass die Magenwand eines Kaninchens (Versuch 53) ganz leichten aber deutlichen Arsenspiegel gab (weniger als 0,01 mgr.).

Ich stelle zur besseren Uebersicht die bisher gewonnenen Resultate in Tabelle IX zusammen. Die intracerebrale Injection, welche in allen Beziehungen sich ganz anders verhält, hat schon nähere Besprechung gefunden und wird hier nicht berücksichtigt.

TABELLE IX.

As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Subcutan	V. marginalis	V. mesenterica	A. carotis	A. cruralis
3,0				—	
4,0		—			
4,5		—			
5,5		—			
6,0		+ 5 1/2 T.	—	+ 3 1/2 T.	
»		—		—	
6,5	—	+ 4 1/2 T.	+ 16 T.	+ 2 1/2 T.	
»		+ 5 1/2 T.			
»		+ 19 T.			
7,0	+ 4 1/2 T.	+ 3 1/2 T.	+ 2 T.	+ 3—14 St.	+ 31 T.
»	+ 3 1/2 T.	+ 22 St.	+ 8 St.	+ 15 St.	
»	—	+ 5—16 St.	+ 21 St.		
»		+ 1 1/2 T.			
7,5		+ 1 1/2 T.			+ 5 1/2 St.
8,0	+ 4 T.	+ 6 St.		+ 3—14 St.	—
»	+ 6 St.				+ 4 1/2 T.
»	+ 10—12 St.				
»	—				
»	—				
8,5					+ 25 St.
9,0	+ 9—20 St.				
»	+ 5 1/2 T.				
»	+ 5 1/2 T.				
»	—				
10,0	+ 5—16 St.				
»	+ 5—16 St.				

(1) Vgl. SCHMIEDEBERG : *Grundriss der Arzneimittellehre.* 3 Aufl., Leipzig, 1895, S. 316. Auch in BINZ : *Vorlesung über Pharmacologie.* 2. Aufl., Berlin, 1891, S. 424, findet sich die Notiz : « Solche Zustände (fettige Entartung der Capillaren, der Epithelien und der Drüsen, folliculäre Geschwürbildung, Substanzverluste, Pseudomembranbildung) sind sonstwo noch niemals hervorgegangen aus einer einfachen Lähmung der Gefässe innerhalb weniger Stunden ».

Die Ergebnisse sind folgende :

1. Die Arsenikinjection in A. carotis und in beide Venen wirkt stärker als die Injection in Unterhautzellgewebe und in A. cruralis.

2. Unter den ersteren scheint die Carotisinjection in Bezug auf die Lebensdauer der Thiere am stärksten zu wirken.

3. Die minimale tödtliche Dosis schwankt in ziemlich weiten Grenzen, besonders bei der subcutanen Injection.

Bevor ich zu der weiteren Aufgabe übergehe, gebe ich noch eine kurze Skizze der Symptome und Sectionsbefunde bei der Arsenikvergiftung im allgemeinen. Die Vergiftung wird nach dem Verlauf in 2 Gruppen getheilt, nämlich die acute und die chronische.

Als Hauptsymptome der acuten Vergiftung ist Diarrhöe zu nennen, welche Brouardel merkwürdigerweise bei der acuten Vergiftung vermisste. Die Thiere zeigen starken Kraftverfall, fressen nicht, nehmen oft Seitenlage an und fallen schliesslich in comatösen Zustand mit tiefer langsamer Athmung, worauf der Tod folgt.

Bei der Section werden gewöhnlich starke Erweiterung der Mesenterialgefässe, Blutungen der Magendarmwand gesehen. Leber, Nieren und Lungen sehr blutreich. Die ersteren meist im Zustande der acuten Degeneration, wenn der Tod schon nach wenigen Stunden folgt. Harnblase meist leer, Dickdarminhalt breiig. Hauthyperämie wird auch nicht selten beobachtet.

Die Symptome der chronischen Vergiftung bestehen in Gewichtsverlust, verminderter Nahrungsaufnahme und starker Schwäche. Wenn das Thier die Vergiftung überlebt, so wird es allmählig gefrässig und erreicht das Körpergewicht sehr langsam die frühere Höhe wieder.

Der Magen und Blinddarm der Thiere, die mehrere Tage nach der Vergiftung starben, sind immer enorm klein. Leber stark degenerirt und zeigt manchmal ein marmorirtes Aussehen, der Configuration der Acini entsprechend. Nieren zeigen meist in der Grenze der Mark- und Rindensubstanz eine deutliche trübe Schicht, manchmal aber eine gleichmässige Trübung. Harn wird immer sauer und deutlich eiweisshaltig gefunden. Lungen sind höchstens leicht injicirt. Herz wird öfters an der Oberfläche der linken Kammer und an Papillarmuskeln mit weissen Strichen von total degenerirten Muskelfasern versehen gefunden. Der Dickdarminhalt ist meist in normaler Consistenz. Auch hier wird Hautgefässerweiterung beobachtet.

II. — Wie lange bleibt der Arsenik im Blute nach intravenöser Injection?

Diese Frage wurde auf dreierlei Weise untersucht, nämlich :

1. Directer Nachweis des Arsens im Blute.

2. Blutentziehung der vergifteten Thiere und darauffolgende Transfusion von frischem normalem Blut. Wenn das Blut im Momente der Blutentziehung noch viel Arsenik enthalten würde, so muss die Vergiftungserscheinung durch diese Operation erleichtert oder eventuell das Thier gerettet werden.

3. Transfusion des Blutes von einem vergifteten Kaninchen in ein normales. Dieser Versuch muss auch zeigen, ob das Blut des ersten Kaninchens im Momente der Transfusion noch so viel Arsenik enthält, dass das zweite dadurch vergiftet werden kann, oder nicht.

Die beiden ersteren Untersuchungen können in demselben Versuche gemacht werden, denn das entzogene Blut der vergifteten Thiere kann als Material für die chemische Untersuchung dienen.

ERSTE VERSUCHSREIHE.

Die Methodik der Blutentziehung und der Transfusion wird in den am Anfang dieser Mittheilung angeführten Arbeiten angegeben und ich gehe hier darauf nicht näher ein(1).

Als Versuchsthiere, d. h. solche Thiere, denen das Gift intravenös gegeben, Blut entzogen und dann transfusirt wurde, dienten immer kleine Kaninchen unter 2 Kilo. Die blutgebenden Kaninchen waren dagegen immer gross, damit genug Blut besorgt werden konnte.

Dass diese Operation allein den Versuchskaninchen keinen besonderen Schaden beibringt, wurde durch unzählige Versuche solcher Art genügend constatirt. Es kommen manchmal solche Fälle vor, wo das Körpergewicht des Versuchsthieres vor und nach der Operation verschieden ist, d. h. die Thiere bekommen entweder mehr oder weniger Blut durch Transfusion, als sie durch Entziehung verloren haben. Diese verhältnissmässig kleine Schwankung der Blutmenge bleibt erfahrungsgemäss auch ohne Einfluss. Auch von HEYMANS und RONSSE (2) wurde diese Thatsache beim Tetanusgift genügend constatirt.

---

(1) Die sehr einfache und einwandsfreie Methode, die für den Zweck im hiesigen Laboratorium immer mit gutem Erfolg angewandt wird, findet in der DECROLY'schen Arbeit (loc. cit., S. 62) nähere Beschreibung.

(2) HEYMANS und RONSSE : *Einfluss der Anämie und der Plethora auf die Wirkung des Tetanusgiftes.* Archiv f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth., 1899. Supplem.-Bd., S. 281.



Die Versuchskaninchen wurden mit verschiedenen Dosen von Arsenik von V. marginalis des Ohres aus vergiftet und das Blut wurde nach gewissem Zeitraum von A. carotis entzogen. Die Transfusion geschah gleich nach der beendeten Blutentziehung in V. jugularis. Bei manchen wurde diese Operation 2—3 mal wiederholt und in einem Falle wurde vor der Transfusion die Kochsalzlösunginfusion vorgenommen, um das vergiftete Blut möglichst vollständig zu entfernen.

Das Körpergewicht der beiden Kaninchen wurde vor und nach der Operation bestimmt, woraus man die Menge des transfusirten Blutes berechnen kann. Das gesammte entzogene Blut wurde der chemischen Untersuchung unterworfen.

Versuch 58.

(Gabe 5,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 2 Minuten. Ueberleben.)

14. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1752 gr.
» » » nach der Transfusion 1775 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2300 gr.
» » » » nach » » 2235 gr.

5 h. 42′ Injection von 8,7 mgr. = 5,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 45′—5 h. 46′ Entziehung von 30 c.c. Blut.
5 h. 46′—5 h. 49′ Transfusion.

15. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1661 gr. Leichte Diarrhöe. Frisst etwas.
16. » 1573 gr.
17. » 1483 gr.
1. Oct. 1474 gr.
15. » 1491 gr.
27. » 1551 hr.

Nicht weiter beobachtet.

Chem. Unters. : Sehr wenig Arsen in den 30 c.c. Blut.

Versuch 59.

(Gabe 6,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 3 Minuten. Ueberleben.)

15. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1692 gr.
» » » nach der Transfusion 1730 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2463 gr.
» » » » nach » » 2390 gr.

6 h. 15′ Injection von 10,0 mgr. = 6,0 mgr. pro Kilo.
6 h. 16′—6 h. 18′ Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
6 h. 18′—6 h. 20′ Transfusion.

16. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1662 gr.
17. » 1590 gr.
1. Oct. 1527 gr.
15. » 1720 gr.
27. » 1776 gr.

Chem. Unters. : 30 c.c. Blut liefert ca 0,01 mgr. Arsen.

Versuch 60.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Minuten. Tod nach 25 St.)

26. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1941 gr
» » » nach der Transfusion 1926 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2750 gr.
» » » » nach » » 2702 gr.

4 h. 20′ Injection von 12,6 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4 h. 22′—4 h. 22′ 30″ I. Blutentziehung. Blutmenge 35 c.c.
4 h. 22′ 30″—4 h. 23′ I. Transfusion.
4 h. 23′ 10″—4 h. 23′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 15 c.c.
4 h. 23′ 30″—4 h. 24′ II. Transfusion.

27. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1687 gr. 5 h. Tod.

Sectionsbefund: Magenblutung. Breiiger Dickdarminhalt. Hyperämie der Organe.

Chem. Unters.: 50 c.c. Blut liefert sehr wenig Arsen.

Versuch 61.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

29. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1679 gr.
» » » nach der Transfusion 1659 gr
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2738 gr.
» » » » nach » » 2685 gr

5 h. 42′ Injection von 10,9 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
5 h. 44′—5 h. 44′ 35″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 44′ 25″—5 h. 45′ I. Transfusion.
5 h. 45′ 10″—5 h. 45′ 40″ II. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 45′ 40″—5 h. 46′ 30″ II. Transfusion.

30. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens 1492 gr.
1. Oct. 1473 gr.
2. » 1464 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund: Dickdarminhalt breiig. Harn stark eiweisshaltig. Leberdegeneration. Allgemeine Trübung der Nieren. Lunge congestionös

Chem. Unters.: 60 c.c. Blut liefert ca 0,2 mgr. Arsen.

Versuch 62.

(6,5 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

Gewicht des Versuchskaninchens vor dem Versuche 5 Nov. 983 gr.
7 » 1004 gr.
8 » 970 gr.
9 » 1053 gr.

9. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1085 gr.
» » » nach der Transfusion 1079 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2570 gr.
» » » » nach » » 2489 gr.

11 h. 15′ Injection von 6,85 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
11 h. 15′ 30″—11 h. 16′ 25″ I. Blutentziehung. Blutmenge 28 c.c.
11 h. 16′ 25″—11 h. 17′ 20″ I. Transfusion.
11 h. 17′ 30″—11 h. 18′ 20″ II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
11 h. 18′ 30″—11 h. 19′ 0″ II. Transfusion.
11 h. 19′ 30″—11 h. 20′ 10″ III. Blutentziehung. Blutmenge 17 c.c.
11 h. 20′ 30″—11 h. 25′ III. Transfusion.

10. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens 967 gr.
11. » » » » 877 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt normal. Harn sehr wenig eiweisshaltig. Organveränderung und Gefässdilatation undeutlich.

Chem. Unters. : 70 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. Arsen.

Versuch 63.

(6,5 mgr pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

Gewicht des Versuchskaninchens vor dem Versuche 9. Nov. 1220 gr.
12. » 1293 gr.
13. » 1292 gr.

13. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1390 gr.
» » » nach der Transfusion 1382 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2160 gr.
» » » » nach » » 2110 gr.

4 h. 30′ Injection von 8,4 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo.
4 h. 30′ 30″—4 h. 31′ 5″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 31′ 5″—4 h. 32′ 0″ I. Transfusion.
4 h. 32′ 10″—4 h. 32′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
4 h. 32′ 30″—4 h. 33′ 0″ II. Transfusion.

14. Nov. Gewicht des Versuchskaninchens 1220 gr.
15. » 1184 gr.
16. » 1070 gr.
17. » 1017 gr
18. » 930 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt flüssig. Blase mit wenig eiweisshaltigem Harn Leichte Nierentrübung. Herzverfettung.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. Arsen.

Versuch 64.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 20 Min. Tod nach 4—15 Stunden.)

16. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1162 gr.
» » » nach der Transfusion 1182 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2669 gr.
» » » » nach » » 2589 gr.

3 h. 42' Injection von 8,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 2'—4 h. 3' 20" I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 3' 20"—4 h. 4' 10" I. Transfusion.
4 h. 4' 20"—4 h. 4' 30" II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
4 h. 4' 30"—4 h. 5' 30" II. Transfusion.
17. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 892 gr.
Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Magenblutung, etc. wie bei der acuten Vergiftung.
Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,2 mgr. Arsen.

Versuch 65.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 10 Min. Tod nach 1 1/2 Tagen.)
3. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 868 gr.
» » » nach der Transfusion 884 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2484 gr.
» » » » nach » » 2420 gr.
5 h. Injection von 6,1 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 10'—5 h. 10' 40" I. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 10' 40"—5 h. 11' 20" I. Transfusion.
5 h. 11' 30"—5 h. 12' II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 12'—5 h. 13' 30" II. Transfusion.
4. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 735 gr.
5. » » » » 748 gr.
Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Wie beim letzten.
Chem. Unters. : 40 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 66.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 10 Min. Tod nach 22 Stunden.)
4. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1314 gr.
» » » nach der Transfusion 1307 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2798 gr.
» » » » nach » » 2741 gr.
4 h. 18' Injection von 9,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 28'—4 h. 28' 35" I. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 28' 35"—4 h. 29' 30" I. Transfusion.
4 h. 29' 40"—4 h. 30' 10" II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 30' 10"—4 h. 31' 10" II. Transfusion.
5. Oct. Um 2 Uhr Tod.
Sectionsbefund : Wie bei dem letzten.
Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,02 mgr. As.

Versuch 67.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 5 Stunden.)
23. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1498 gr.
» » » nach der Transfusion 1470 gr.

Gewicht des blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2156 gr.
» » » » nach » » 2082 gr.
11 h. 5′ Injection von 10,5 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
11 h. 7′—11 h. 7′ 50″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
11 h. 7′ 50″—11 h. 8′ 40″ I. Transfusion.
11 h. 8′ 50″—11 h. 9′ 30″ II. Blutentziehung. Blutmenge 40 c.c.
11 h. 9′ 30″—11 h. 11′ 35″ II. Transfusion (blutgebendes Kaninchen stirbt).
11 h. 11′ 45″—11 h. 12′ 45″ III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
Nachmittags. Diarrhöe. 4 h. Tod.
Sectionsbefund : Keine Hyperämie der Organe. Mesenterialgefässe wenig gefüllt.
Chem. Unters. : 90 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 68.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 1 Min. Tod nach 18 Stunden.)
6. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1416 gr.
» » » nach der Transfusion 1433 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2653 gr.
» » » » nach » » 2578 gr.
4 h. 11′ Injection von 9,9 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 12′—4 h. 13′ 5″ I. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 13′ 5″—4 h. 14′ 10″ I. Transfusion.
4 h. 14′ 20″—4 h. 14′ 35″ II. Blutentziehung. Blutmenge 25 c.c.
4 h. 14′ 35″—4 h. 17′ II. Transfusion.
7. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1135 gr.
Diarrhöe. 12 h. Tod unter leichten Convulsionen.
Sectionsbefund : Wie bei dem letzten.
Chem. Unters. : Von 50 c.c. Blut ist ein kleiner Theil beim Verpuffen verloren gegangen. Der Rest liefert ca 0,3 mgr. As.

Versuch 69.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 40 Sec. Tod nach 24 Stunden.)
19. Oct Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1452 gr.
» » » nach der Transfusion 1458 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2464 gr.
» » » » nach » » 2389 gr.
2 h. 53′ Injection von 10,2 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
2 h. 53′ 40″—2 h. 54′ 45″ I. Blutentziehung. Blutmenge 36 c.c.
2 h. 54′ 45″—2 h. 55′ 35″ I. Infusion von 35 c.c. NaCl-Lösung.
2 h. 56′—2 h. 56′ 50″ II. Blutentziehung. Blutmenge 24 c.c.
2 h. 56′ 50″—2 h. 57′ 30″ II. Infusion von 30 c.c. NaCl-Lösung.
2 h. 58′—2 h. 58′ 35″ III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
2 h. 58′ 35″—2 h. 59′ I. Transfusion.
2 h. 59′ 10″—3 h. IV. Blutentziehung. Blutmenge 35 c.c.
3 h.—3 h. 20″ II. Transfusion.
3 h. 30″—3 h. 1′ 5″ V. Blutentziehung. Blutmenge 11 c.c.
3 h. 1′ 5″—3 h. 3′ III. Transfusion.

20. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1260 gr.
3 h. Tod.
Sectionsbefund : Keine deutliche Veränderung.
Chem. Unters. : Misslungen.

Versuch 70.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 30 Sec. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

9. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1364 gr.
» » » nach der Transfusion 1377 gr.
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2510 gr.
» » » » nach » » 2444 gr.

4 h. 30′ Injection von 9,6 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 30′ 30″—4 h. 31′ 10″ I. Blutentziehung Blutmenge 37 c.c.
4 h. 31′ 10″—4 h. 32′ I. Transfusion.
4 h. 32′ 10″—4 h. 32′ 20″ II. Blutentziehung. Blutmenge 13 c.c.
4 h. 32′ 20″—4 h. 32′ 40″ II. Transfusion.

10. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens 1224 gr.
11. » » » » 1192 gr.
12. » » » » 1125 gr.
Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Erweiterung der Hautgefässe. Magendarm klein. Dickdarminhalt breiig. Blase wenig gefüllt mit saurem eiweisshaltigem Harn. Keine Magenblutung. Nieren trübe unde blutreich. Deutliche Herzverfettung. Lungen stark congestionös.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert über 1 mgr. As.

Versuch 71.

(7,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 20 Sec. Tod nach 3—14 Stunden.)

Gewicht des Versuchsthieres vor dem Versuche 21. Oct. 1377 gr.
23. » 1432 »
24. » 1445 »

24. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection 1512 gr.
» » » nach der Transfusion 1512 »
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion 2400 »
» » » » nach » » 2336 »

5 h. 30′ Injection von 10,6 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo.
5 h. 30′ 20″—5 h. 31′ 45″ I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
5 h. 31′ 45″—5 h. 32′ 30″ I. Transfusion.
5 h. 32′ 40″—5 h. 33′ 10″ II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
5 h. 33′ 10″—5 h. 34′ 10″ II. Transfusion.

25. Oct. Gewicht der Versuchskaninchens 1185 gr.
Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Blutungen der Magen- und Darmwand. Flüssiger Darminhalt. Leber entfärbt. Nieren blutreich.

Chem. Unters. : 50 c.c. Blut liefert ca 0,3 mgr. As.

Versuch 72.

(8,0 mgr. pro Kilo. I. Blutentziehung nach 2 Min. Tod nach 7 Stunden.)

22. Sept. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection		1408 gr.
» » » nach der Transfusion		1407 »
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion		2306 »
» » » » nach » »		2231 »

11 h. 17′	Injection von 11,2 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo.
11 h. 19′—11 h. 19′ 35″	I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
11 h. 19′ 35″—11 h. 20′ 5″	I. Transfusion.
11 h. 20′ 15″—11 h. 20′ 40″	II. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
11 h. 20′ 40″—11 h. 21′ 20″	II. Transfusion.
11 h. 21′ 30″—11 h. 21′ 55″	III. Blutentziehung. Blutmenge 20 c.c.
11 h. 21′ 55″—11 h. 26′	III. Transfusion.

Thier bekommt Diarrhoe. 6 h. Tod.

Sectionsbefund : Kleine Magenblutungen. Organhyperämie.

Chem. Unters. : 70 c c. Blut liefert 0,05—0,1 mgr. As.

Versuch 73.

(9,0 mgr. pro Kilo. Blutentziehung nach 3 Min. Tod nach 4—15 Stunden.)

21. Oct. Gewicht des Versuchskaninchens vor der Injection		1306 gr.
» » » nach der Transfusion		1290 »
» » blutgebenden Kaninchens vor der Transfusion		2625 »
» » » » nach » »		2565 »

4 h. 15′	Injection von 11,7 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo.
4 h. 18′—4 h. 19′	I. Blutentziehung. Blutmenge 30 c.c.
4 h. 19′—4 h. 19′ 30″	I. Transfusion.
4 h. 19′ 40″—4 h. 20′ 40″	II. Blutentziehung. Blutmenge 24 c c.
4 h. 20′ 40″—4 h. 21′ 10″	II. Transfusion.
4 h. 21′ 20″—4 h. 22′	III. Blutentziehung. Blutmenge 16 c.c.
4 h. 22′—	III. Transfusion.

22. Oct. Gewicht des Versuchsthieres 1136 gr.

Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Wie bei der acuten Vergiftung.

Chem. Unter. : 70 c.c. Blut liefert nur wenig As.

Die Resultate werden in Tabelle X übersichtlich zusammengestellt. (Siehe nächste Seite.)

Alle diese Versuche zeigen, dass die Entziehung des vergifteten Blutes und das Ersetzen desselben mit frischem Blut ohne merkbaren Einfluss auf die Arsenikvergiftung bleibt. Die Gaben von 5,0 und 6,0 mgr. Arsenik pro Kilo haben auch in diesen Versuchen deutliche Vergiftungserscheinungen und Gewichtsverlust hervorgerufen, wie es bei den Controllthieren der Fall war. Bei den Gaben von 6,5 mgr. pro Kilo aufwärts sind alle Thiere gestorben ohne dass dieselben länger wie die Controllthiere leben.



TABELLE X.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Versuchsthiere vor der Injection	As_2O_3 pro Kilo in mgr.	Zeitraum zwischen der Vergiftung und der I. Blutentziehung	Zahl der Blutentziehungen	Entzogene Blut-menge in c.c.	Arsen, im Blute gefunden	Gewichts-unterschied der Versuchsthiere vor u. nach der Operation	Tod + Leben —	Controlthier (nach Tabelle IV) Tod + Leben —
58	1752	5,0	2 Min.	1 mal	30	sehr wenig	+ 23	—	— + 5 1/2 T.
59	1692	6,0	3 »	1 »	30	ca 0,01 mgr.	+ 38	—	—
60	1941	6,5	2 »	2 »	50	sehr wenig	— 15	+ 25 St.	+ 4 1/2 T.
61	1679	»	2 »	2 »	60	ca 0,2 mgr.	— 20	+ 2 2/2 T.	+ 5 1/2 T.
62	1085	»	30 Sec.	3 »	70	ca 0,3 »	— 6	+ 1 1/2 T.	+ 19 T.
63	1390	»	30 »	2 »	50	ca 0,3 »	— 8	+ 4 1/2 T.	
64	1162	7,0	20 Min.	2 »	50	ca 0,2 »	+ 20	+ 4—15 St.	
65	868	»	10 »	2 »	40	0,01—0,05 mgr.	+ 16	+ 1 1/2 T.	
66	1314	»	10 »	2 »	50	ca 0,02 mgr.	— 7	+ 22 St.	+ 3 1/2 T.
67	1498	»	2 »	3 »	90	0,01—0,05 mgr.	— 28	+ 5 St.	+ 22 St.
68	1416	»	1 »	2 »	50	> 0,3 mgr.	+ 17	+ 18 St.	+ 5—16 St.
69	1452	»	40 Sec.	5 »	126	?	+ 6	+ 24 St.	+ 1 1/2 T.
70	1364	»	30 »	2 »	50	> 1,0 mgr.	+ 13	+ 2 1/2 T.	
71	1512	»	20 »	2 »	50	ca 0,3 mgr.	0	+ 3—14 St.	
72	1408	8,0	2 Min.	3 »	70	0,05—0,1 mgr.	— 1	+ 7 St.	+ 6 St.
73	1306	9,0	3 »	3 »	70	sehr wenig	— 16	+ 4—15 St.	

Schätzen wir die gesammte Blutmenge eines Kaninchens auf 1/15 des Körpergewichtes, so wurde in den meisten Fällen der Versuche etwa ein Drittel des gesammten Blutes schon in der ersten Blutentziehung entnommen und durch frisches, giftfreies Blut ersetzt. Nachträglich wurde noch die Operation ein bis mehrere Male wiederholt. Wir müssen also annehmen, dass in allen Fällen wenigstens ein Drittel und manchmal sogar über die Hälfte des Blutes sammt des darin noch enthaltenen Arseniks entfernt wurde. Trotzdem dieser Blutumtausch selbst innerhalb der ersten Minute der Vergiftung ausgeführt wurde, sind die Thiere doch der Giftwirkung erlegen.

Daraus muss man schliessen, dass eine einfache tödtliche Dosis von Arsenik ins Blut gegeben sehr rasch, wenigstens grösstentheils, aus dem Blute verschwindet.

Die Resultate der chemischen Untersuchung des Blutes sprechen auch für diesen Schluss. Es wurde niemals eine bedeutende Quantität von Arsenik im entzogenen Blute gefunden. Die höchste Zahl wurde am nach 30 Secunden entzogenen Blute beobachtet (Versuch 70). Sie betrug etwas mehr als ein Zehntel des injicirten Arsens und auf die ganze Blutmenge berechnet etwa ein Viertel des letzteren.

Proportional dem Zeitraum nach der Injection nimmt der Arsengehalt des Blutes sehr rasch ab. Nach Minuten wurde immer nur geringe Quantität gefunden. (Eine Ausnahme bildet Versuch 64, wo das 20 Minuten nach der Vergiftung entnommene Blut noch ca 0,2 mgr. As in 50 c.c. lieferte.)

Ich werde hier nur ein paar Beispiele der zweiten Versuchsreihe anführen, da diese ebenfalls dasselbe Resultat gegeben haben.

ZWEITE VERSUCHSREIHE.

Bei diesen Versuchen waren ebenfalls die Versuchskaninchen die kleineren und die blutgebenden die grösseren. Die letzteren aber wurden intravenös mit Arsenik vergiftet und deren Blut nach gewissem Zeitraum in die kleineren transfusirt. Um zu starke Plethora zu vermeiden, wurde vorher eine Menge Blut von den kleineren entzogen. Die Versuche müssen die Antwort der Frage geben, ob das Blut der grösseren d. h. der vergifteten Kaninchen im Momente der Transfusion noch so viel Gift enthielte, dass die kleineren dadurch vergiftet werden.

Versuch 74.

(10,0 mgr. pro Kilo. Transfusion nach 50 Sec. Keine Erscheinung.)

21. Nov.	Gewicht des kleinen Kaninchens vor der Blutentziehung	1255 gr.
	» » » » nach der Transfusion	1302 »



Gewicht des grossen Kaninchens vor der Injection 2746 gr.
» » » » nach der Transfusion 2662 »

5 h. 30′ Grosses Kaninchen bekommt 27,5 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
5 h. 30′ 20″—5 h. 30′ 50″ Entziehung von 40 c.c. Blut von dem kleinen Kaninchen.
5 h. 30′ 50″—5 h. 38′ Transfusion.

Es wurde also ca 85 c.c. Blut des vergifteten Thieres in das kleine transfusirt.
22. Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens 1218 gr. Keine Vergiftungssymptome.
23. Nov. » » » » 1230 »
5. h. Tod.
Sectionsbefund : negativ.

Versuch 75.

(10,0 mgr. pro Kilo. Transfusion nach 40 Sec. Keine Erscheinung.)

23. Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens vor der Blutentziehung 1168 gr.
» » » » nach der Transfusion 1205 »
» » grossen » vor der Injection 2392 »
» » » » nach der Transfusion 2329 »

6 h. 10′ Grosses Kaninchen bekommt 23,9 mgr. = 10,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
6 h. 10′ 10″—6 h. 10′ 50″ Entziehung von 30 c.c. Blut von dem kleinen Kaninchen.
6 h. 10′ 50″—6 h. 14′ Transfusion.

Es wurde also ca 65 c.c. Blut des vergifteten Thieres in das Kleine transfusirt.

24 Nov. Gewicht des kleinen Kaninchens	1161 gr.	Keine Erscheinung.
25 »	1155 »	» »
26 »	1091 »	
28 »	1114 »	
30 »	1181 »	
2 Oct.	1155 »	

Nicht weiter beobachtet.

Die Deutung dieser beiden Versuche ist, dass das Blut der mit ziemlich grosser Dosis Arsenik (10,0 mgr. pro Kilo) intravenös vergifteten Kaninchen 40—50 Secunden nach der Vergiftung so wenig Gift enthält, dass etwa 40 Proc. der gesammten Blutmenge in die anderen Thiere transfusirt keine Vergiftungssymptome bei den letzteren hevorrufen kann.

Das Kaninchen von Versuch 74 ist zwar nach 2 Tagen gestorben, doch hat es während des Lebens keine Vergiftungserscheinung und keine Gewichtsabnahme gezeigt, ebenso bei der Section keine Veränderung constatiren lassen, die wir an der Arsenikleiche constant treffen. Wir dürfen also diesen Tod nicht auf die Arsenikwirkung zurückführen.

Die Resutate der beiden Versuchsreihen weisen darauf hin, dass der ins Blut injicirte Arsenik sehr rasch bis auf Spuren verschwindet. Die kleine Menge Arsen kann aber sehr lange Zeit nach der Vergiftung im Blute gefunden werden, wie folgende Versuche zeigen.

Versuch 76.

(Kaninchen von 962 gr. Korpergewicht.)

10. Nov. 10 h. 45′ 6,7 mgr. = 7,0 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
11 h. 45′ Verblutet.

Chem. Unters. : 36 c.c. Blut liefert 0,01—0,05 mgr. As.

Versuch 77.

(Kaninchen von 1253 gr. Körpergewicht.)

5. Dec. 3 h. 15′ 8,1 mgr. = 6,5 mgr. pro Kilo in V. marginalis.
6. » 3 h. 30′ Verblutet.

Chem. Unters. : 22 c.c. Blut liefert ca 0,01 mgr. As.

Wir sehen also, dass der Arsenik 24 Stunden nach der Vergiftung noch im Blute nachgewiesen wird.. Dieses Arsen kann aber kaum gedacht werden als solches Arsen, welches von der Zeit der Injection im Blut zurückgeblieben ist. Diese Erscheinung muss vielmehr so aufgefasst werden, dass das Gift schon einmal von irgend einem Gewebe fixirt und wieder dem Blut abgegeben wurde.

Die weitere Frage, wo der Arsenik so rasch hingeht, liegt meiner Aufgabe zu fern. Jedenfalls scheint die Verbreitung dieser Substanz nach der Vergiftung im thierischen Körper sehr allgemein zu sein. Ausser den drüsigen Organen wie Leber und Niere wurde sie nach den Angaben von verschiedenen Autoren in Knochensubstanz, Gehirn, in Haut und sogar im Haar, also kurz, fast in allen Geweben des Organismus nachgewiesen.

Soweit ich untersuchte, wird das Gift in der Leber immer in bedeutender Quantität gefunden. In der Leber des 20 Minuten nach der intravenösen Gabe von 10,0 mgr. pro Kilo durch Verblutung getödteten Kaninchens (blutgebendes Kaninchen von Versuch 75) wurden mehrere Milligr. Arsen nachgewiesen. Die Leber des 12 Stunden nach subcutaner Gabe von 8,0 mgr. pro Kilo gestorbenen Kaninchens enthielt über 1 mgr. Arsen. Das Herz und die Hirnsubstanz, welche möglichst vom Blute befreit wurden, lieferten immer zwar leichten aber deutlichen Arsenspiegel. In Fötus, die von einem an Arsenik gestorbenen Weibchen stammten, konnte ich auch einen Arsengehalt constatiren (1).

(1) BROUARDEL sagt : « les petits ne renferment aucune trace de poison ». (Loc. cit. S. 182.)



III. — Kann das Kaninchen gegen Arsenik immunisirt werden?

1. Erste Immunisirungsmethode von Besredka.

In der Besredka'schen Mittheiling (l. c., S. 466) liest man folgendes: Wenn einem Kaninchen eine Dose von Arsenik, die auf einmal subcutan gegeben sicher in 24 Stunden oder sogar rascher tödtlich wirkt, in 4 Gaben getheilt und im Laufe eines Tages mit 3 Stunden Intervall subcutan gegeben wird, und « si l'expérience est bien conduite, l'animal n'est pas malade, ou bien se rétablit déjà au plus tard le lendemain de l'opération ».

Diese Methode ist von vornherein keine einwandsfreie. Ist nicht die Wirkung des Arseniks der ersten Injection in der Zeit der letzten Injection d. h. im Laufe von 9 Stunden schon vorübergegangen? Besredka vertheidigt sich gegen diesen Einwand, indem er sagt: « On ne peut pas évidemment supposer que si l'animal supporte facilement dans ces conditions la dose mortelle, ce ne soit qu'à la faveur d'une élimination plus rapide du poison: d'abord l'arsenic s'élimine très lentement et on en retrouve encore des traces 40 jours après l'injection; puis, nous savons que l'arsenic s'élimine principalement par les reins; or, chez un lapin, traité comme nous venons de le décrire, la diurèse est réduite au minimum, et c'est à peine si l'on réussit à recueillir quelques c.c. d'urine les premiers jours qui suivent l'opération ».

Es ist wahr, dass sehr lange nach der Injection Spuren von Arsenik im Organismus gefunden werden, und dass die Thiere während der acuten Vergiftung meist sehr wenig Harn secerniren. Andererseits aber fehlt die Angabe auch nicht, dass die Arsenikelimination sehr rasch nach der Injection beginnt. Ausserdem ist es gar nicht berechtigt, wenn man von dem längeren Aufenthalt des Giftes auf ein längeres Bestehen der Giftwirkung schliessen will.

Es gibt Fälle, wo Thiere mehrere Tage nach der Arsenikinjection zu Grunde gehen. Das ist aber eine Folgeerscheinung der Arsenvergiftung. Die Thiere sterben dann an Nephritis, Leberdegeneration, Herzverfettung, chronische Magendarmstörung, u. s. w. Der acute Arsentod beruht dagegen auf eine directe Wirkung des Giftes. Ich meine jene hochgradige Blutdruckerniedrigung, starke Magendarmerscheinungen, u. s. w. Diese letzte Wirkung kann nur dann hervortreten, wenn das Gift in genügendem Quantum im Blute vorhanden ist. Man hat in den Nieren wie auch in der Leber viel Arsen gefunden. Kann solches Arsen auch die acute, directe Wirkung hervorrufen? Das einmal von solchen Organen fixirte Arsen scheint

nur allmählig dem Blute wiedergegeben zu werden. Durch diese Annahme kann man erklären, warum der Arsenik so lange nach der Injection im Organismus gefunden wird, wie BESREDKA angibt. Die Fixirung des Giftes geht dagegen sehr rasch von Statten, wie meine chemische Untersuchung der Leber eines 20 Minuten nach der Vergiftung gestorbenen Kaninchens zeigt (vgl. oben Seite 105). Aus diesem Grunde muss die Wirkung der getheilten Gaben schwächer sein als die der nicht getheilten.

Ueberlegen wir, warum ein Unterschied der minimalen tödtlichen Dosis und der Intensität der Vergiftungserscheinung zwischen der subcutanen und intravenösen Injection besteht, so finden wir dafür zweierlei Erklärungen. Entweder kommt die Concentration des Giftes im Blute in Betracht oder etwaiges Zurückbleiben des Giftes an Ort und Stelle bei der subcutanen Injection. Einen Beweis für diese letzte Annahme bringt das Resultat der Cruralisinjection bei. Sehr wahrscheinlich ist aber das Zusammenwirken der beiden Momente. Welche Erklärung auch richtig sei, muss dieser Unterschied, den wir zwischen intravenöser und subcutaner Injection beobachtet haben, noch deutlicher zwischen einmaliger und getheilter Application bestehen.

Wir können also auf diese Methode kein grosses Gewicht legen. Doch habe ich dieselbe nachgeprüft und theile hier die entsprechenden Versuche mit.

Versuch 78.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 3 1/2 Tagen.)

5. Nov. 1063 gr. Körpergewicht.
6. » 1073 gr.
7. » 1055 gr.
8. » 1072 gr.
9. » 1048 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,83 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.
10. » 957 gr.
11. » 920 gr.
12. » 924 gr.
13. » 877 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund: Diarrhöischer Darminhalt. Hyperämie der Leber, Niere u. Lunge.

Versuch 79.

(7,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

5. Nov. 1068 gr. Körpergewicht.
6. » 1048 gr.
7. » 1110 gr.
8. » 1105 gr.
9. » 1107 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,93 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.



10. Nov. 1043 gr.
11. » 1036 gr.
20. » 940 gr.
30. » 860 gr.
15. Dec. 826 gr.

Das Thier starb am 21 Dec. mit einem Körpergewicht von 730 gr. Bei der Section wurde Lebertuberculose constatirt.

Versuch 80.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 13 Tagen.)

8. Febr. 953 gr. Körpergewicht.
9. » 1034 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 1,81 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo
10. » 920 gr. Diarrhöe.
11. » 1020 gr.
12. » 942 gr.
13. » 943 gr.
18. » 850 gr.
22. » 740 gr. Morgens in Coma. 1 h. Tod.

Sectionsbefund : Magendarm klein. Harn eiweisshaltig. Leber mit multipler Bindegewebewucherung. Nieren diffus getrübt.

Versuch 81.

(7,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10 Tagen.)

8. Febr. 1251 gr. Körpergewicht.
9. » 1236 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h.. je 2,16 mgr. = 1,75 mgr. pro Kilo.
10. » 1181 gr.
11. » 1152 gr.
12. » 1088 gr.
13. » 1062 gr.
18. » 946 gr.
19. » 945 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 82.

(8 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

9. Nov. 880 gr. Körpergewicht.
15. » 933 gr.
17. » 956 gr.
19. » 988 gr.
21. » 970 gr.
22. » 964 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 1,93 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 774 gr.
24. » 767 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Dickdarminhalt flüssig. Harn leicht eiweisshaltig. Keine Magenblutung. Acute Leberdegeneration. Nieren leicht trübe, Marksubstanz blutreich.



Versuch 83.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 Tage.)

20. Nov. 1620 gr. Körpergewicht.
21. » 1610 gr.
22. » 1612 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 3,22 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 1522 gr. 5 h. Tod. Diarrhöe.

Sectionsbefund : Blutungen an der Blinddarmserosa. Leber entfärbt.

Versuch 84.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 17 Tagen.)

20. Nov. 1265 gr. Körpergewicht.
21. » 1282 gr.
22. » 1265 gr. 10 h., 1 h., 4 h., 7 h., je 2,53 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
23. » 1116 gr.
24. » 1121 gr.
25. » 1164 gr.
30. » 1133 gr.
5. Dec. 1064 gr.
9. » 993 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Magendarm klein. Blase leer. Nieren trübe und blass. Leber cirrhotisch. Keine Herzdegeneration.

Versuch 85.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 11 Tagen.)

8. Febr. 1363 gr. Körpergewicht.
9. » 1360 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,72 mgr. = 2,0 mgr. pro Kilo.
10. » 1204 gr.
11. » 1247 gr.
12. » 1390 gr.
13. » 1348 gr.
18. » 998 gr.
19. » 952 gr.
20. » 848 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 86.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Febr. 1360 gr. Körpergewicht.
9. » 1352 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 3,04 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1195 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Wie bei acuten Vergiftungsfällen.

Versuch 87.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1/2 Tage.)

8. Febr. 915 gr. Körpergewicht.
9. » 930 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,09 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 737 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 88.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod naoh 2 1/2 Tagen.)

8. Febr. 1217 gr. Körpergewicht.
9. » 1248 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 2,81 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1082 gr.
11. » 1103 gr.
12. » 1075 gr. Morgens todt gefunden.

Versuch 89.

(9, 0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Tagen.)

8. Febr. 1490 gr. Körpergewicht.
9. » 1481 gr. 9 h., 12 h., 3 h., 6 h., je 3,33 mgr. = 2,25 mgr. pro Kilo.
10. » 1330 gr.
11. » 1274 gr.
12. » 1282 gr.
14. » 1110 gr.
15. » 1048 gr. Morgens todt gefunden.

TABELLE XI.

Versuchs-nummer	Körpergewicht	As_2O_3 pro Kilo in mgr., in 4 mal	Tod + Leben —	Controlthiere (aus Tabelle II)
78	1048	7,0	+ 3 1/2 T.	+ 4 1/2 T.
79	1107	»	—	+ 3 1/2 T.
80	1034	»	+ 13 T.	—
81	1236	»	+ 10 T.	
82	946	8,0	+ 1 1/2 T.	+ 4 T.
83	1612	»	+ 1 T.	+ 6 St.
84	1265	»	+ 17 T.	+ 10—21 St.
85	1360	»	+ 11 T.	—
				—
86	1352	9,0	+ 1/2 T.	+ 9—20 St.
87	930	»	+ 1/2 T.	+ 5 1/2 St.
88	1248	»	+ 2 1/2 T.	+ 5 1/2 St.
89	1481	»	+ 5 1/2 T.	—

Wie die Tabelle XI zeigt, besteht kein Unterschied zwischen den Versuchs- und Controllthieren. Bei allen Thieren habe ich, auch gegen die Angabe von Besredka, Diarrhöe und Gewichtsverlust constatirt.

Dass die mit 8,0 mgr. und 9,0 mgr. pro Kilo Arsenik vergifteten Thiere etwas länger leben konnten, als die Controllthiere, wird durch das oben gesagte genügend erklärt.

2. Zweite Immunisirungsmethode von Besredka.

Diese Methode, wobei die tödtliche Dosis nach einer kleinen präventiven Dosis auf einmal injicirt wird, ist einwandsfrei. Ich habe die Versuche genau nach der Angabe von Besredka wiederholt. Die präventiven



Dosen waren immer 1/5 der Hauptgabe und beide Injectionen wurden mit einer Zeitdistanz von 20—24 Stunden gemacht.

Ich bemerke hier nur, dass man wegen der oben bei der ersten Methode angegebenen Gründe nur der Dosis der Hauptinjection Rechnung tragen muss. Die Wirkung der einen Tag vorher injicirten kleinen Dosis kann schon als vorüber angesehen werden.

Versuch 90.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

1. Nov. 1420 gr. Körpergewicht.
3. » 1370 gr.
5. » 1397 gr.
6. » 1428 gr.
7. » 1418 gr. 11 h. 2,3 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo subcutan.
8. » 1520 gr. 10 h. 11,4 mgr. = 8,0 mgr. pro Kilo subcutan (1).
9. » 1290 gr. Diarrhöe.
10. » 1327 gr.
15. » 1404 gr.
20. » 1459 gr.
30. » 1405 gr. gesund.

Versuch 91.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 1/2 Tagen.)

1. Nov. 1340 gr. Körpergewicht.
3. » 1388 gr.
5. » 1355 gr.
6. » 1370 gr.
7. » 1386 gr. 11 h. 2,2 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo subcutan.
8. » 1441 gr. 10 h. 11,1 mgr. = 8,0 mgr. » » »
9. » 1273 gr.
10. » 1209 gr.
12. » 1020 gr.
13. » 1003 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Deutliche Leber- und Nierendegeneration. Leichte Herzdegeneration.

Versuch 92.

(8,0 mgr. pro Kilo. Ueberleben.)

1. Nov. 928 gr. Körpergewicht.
3. » 922 gr.
5. » 980 gr.
6. » 978 gr.

---

(1) Bei diesen und nachfolgenden Versuchen wurde bei der Hauptinjection immer die 5-fache Dosis der präventiven Injection gegeben. Das Körpergewicht des betreffenden Tages wurde also nicht berücksichtigt.

7. Nov. 1018 gr. 11 h. 1,6 mgr. = 1.6 mgr. pro Kilo subcutan
8. » 1057 gr. 10 h. 8,1 mgr. = 8,0 mgr. » » »
9. » 847 gr.
10. » 868 gr.
15. » 883 gr.
20. » 955 gr.
30. » 1039 gr. gesund.

Versuch 93.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 10–21 Stunden.)

9. Nov. 1105 gr. Körpergewicht.
10. » 1231 gr.
11. » 1237 gr. 10 h. 30′ 1,97 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo.
12. » 1197 gr. 10 h. 30′ 9,89 mgr. = 8,0 mgr. » »
13. » 1063 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Wie bei der acuten Vergiftung.

Versuch 94.

(8,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 Tagen.)

9. Nov. 905 gr. Körpergewicht.
10. » 955 gr.
11. » 917 gr. 10 h. 30′ 1,46 mgr. = 1,6 mgr. pro Kilo.
12. » 873 gr. 10 h. 30′ 7,34 mgr. = 8,0 mgr. » »
13. » 755 gr.
14. » 722 gr. 10 h. Tod.

Sectionsbefund : Wie beiden anderen entsprechenden Fällen.

Versuch 95.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 1 1/2 Tagen.)

18. Oct. 1165 gr. Körpergewicht. 3 h. 2,0 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
19. » 1127 gr. » 11 h. 30′ 10,5 mgr. = 9,0 mgr. pro Kilo subcutan.
20. » 1074 gr. Diarrhöe.
21. » 1022 gr. Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund : Leichte Magenblutung. Organe blutreich. Keine Degeneration.

Versuch 96.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 5 1/2 Stunden.)

26. Oct. 1715 gr. Körpergewicht.
28. » 1725 gr.
29. » 1666 gr.
30. » 1711 gr. 11 h. 3,1 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
31. » 1737 gr. 10 h. 15,4 mgr. = 9,0 mgr. » » » 3 h. 30′ Tod.

Sectionsbefund : Starke Gefässerweiterung.

Versuch 97.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 4 Stunden.)

26. Oct. 1227 gr Körpergewicht.
28. » 1300 gr.
29. » 1314 gr.

30. Oct. 1362 gr. 11 h. 2,45 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo. .
31. » 1387 gr. 10 h. 12,2 mgr. = 9,0 mgr. » » 2 h. Tod.
Sectionsbefund : Blutungen an Magen und Blinddarm. Organe blutreich.

Versuch 98.

(9,0 mgr. pro Kilo. Tod nach 2 1/2 Tagen.)

26. Oct. 1395 gr. Körpergewicht.
28. » 1463 gr.
29. » 1412 gr.
30. » 1410 gr. 11 h. 2,5 mgr. = 1,8 mgr. pro Kilo subcutan.
31. » 1448 gr. 10 h. 12,7 mgr. = 9,0 mgr. » » »
1. Nov. 1280 gr. Diarrhöe.
2. » 1211 gr. Nachmittags Lähmung, Coma.
3. » 1193 gr. Morgens todt gefunden.
Sectionsbefund : Acute Leberdegeneration, etc.

TABELLE XII.

Versuchs-nummer	Körpergewicht der Thiere (1)	Präventive Gabe pro Kilo in mgr.	Hauptgabe pro Kilo in mgr.	Zeitraum zwischen beiden Injectionen	Tod + Leben —	Controllthiere (aus Tabelle II)
90	1418	1,6	8,0	23 St.	—	+ 4 T.
91	1386	»	»	»	+ 4 1/2 T.	+ 6 St.
92	1018	»	»	»	—	+ 10—12 St.
93	1237	»	»	24 St.	+ 10—21 St.	—
94	917	»	»	»	+ 2 T.	—
95	1165	1,8	9,0	20 1/2 St.	+ 1 1/2 T.	+ 9—20 St.
96	1711	»	»	23 St.	+ 5 1/2 St.	+ 5 1/2 St.
97	1362	»	»	»	+ 4 St.	+ 5 1/2 St.
98	1410	»	»	»	+ 2 1/2 T.	—

Hier auch konnte ich die Resultate von Besredka nicht bestätigen. Die Vergiftungssymptome, Häufigkeit der Todesfälle und Sectionsbefunde sind bei diesen Versuchen ganz dieselben wie bei den Controllthieren.

Dass die präventive Injection ohne bemerkbare Erscheinung verlaufen ist, sieht man aus den Gewichten des folgenden Tages. Bei zwei Drittel der Fälle wurde sogar eine Gewichtszunahme constatirt.

Die beiden Methoden, welche Besredka mit Erfolg angewandt haben soll, haben bei meiner Untersuchung nicht die angegebenen Resultate gegeben. Meine Resultate der mit grosser Vorsicht ausgeführten Immunisirungsversuche haben keine Abweichung von denen der Controllversuche gezeigt. Fragen wir jetzt, warum wir beide mit gleichem Gift an gleichem Versuchsthier ganz verschiedene Resultate bekommen haben.

(1) Dieses Gewicht bezieht sich auf den Tag der präventiven Injection, woraus die Gabe berechnet wurde.

Besredka hat bei seiner ersten Immunisirungsmethode eine Immunität erreicht für eine Dosis, die auf einmal gegeben ein Thier sicher in 24 Stunden oder selbst rascher tödtet, und bei der zweiten aber für solche, die ein Thier in 48 Stunden tödten kann. Wie schon angegeben (siehe oben, S. 72) findet man in seiner Abhandlung überhaupt nur 3 Dosenangaben. Es sind nämlich.

1. 8,8 mgr. pro Kilo tödtet ein Thier innerhalb 24 Stunden.
2. 7,0 » » » » » » in 36 Stunden.
3. 5,0 » » » wirkt nicht tödtend.

Wir wissen ja nicht, ob er diese Dosis durch seine ganzen Versuche als Mass angenommen hat. Wir können aber nicht anders annehmen, denn er hat nie eine andere Dosis angegeben. Wenn dies wirklich der Fall war, so ist es gar nicht unmöglich, dass das Thier bei der zweiten Methode ganz gut eine tödtliche Dosis für 48 Stunden vertragen hat. Wenn man die Resultate von Brouardel (Tabelle I) und die von mir (Tabelle II) durchsieht, so wird man gleich finden, wie weit die Angabe von Besredka richtig ist.

Ich gehe nicht weiter auf die sogenannte passive Immunisirung von Besredka ein, denn durch meine bisherigen Versuche schien eine Immunität gegen Arsenik zu unwahrscheinlich. Nur musss betont werden, dass Besredka dabei auch nur eine Immunität für die tödtliche Dosis in 48 Stunden erreichen konnte.

Wir gelangen jetzt zum Schluss zu der Frage der Gewöhnung durch allmählige Steigerung der Dosis. Diese Frage wurde bis jetzt zu oft, aber immer mit Misserfolg, aufgenommen, um sie hier noch einmal zu behandeln. Ich habe seit 4 Monaten an 7 Kaninchen kleine Arsengaben wiederholt und schon 4 davon verloren. Als Todesursache ist zu nennen eine starke Degeneration aller Organe und besonders des Herzens. Die lebenden bekommen jetzt die Dosen zwischen 4,5—5,5 mgr. pro Kilo mit einem Zeitintervall von 5—10 Tagen und zeigen immer noch Diarrhöe und Gewichtsverlust nach jeder Injection.

Die Sectionsbefunde der gestorbenen und die Beobachtungen an den noch lebenden Versuchsthieren nöthigen uns also, vorläufig die Hoffnung der experimentellen Angewöhnung des Arseniks aufzugeben.

Gent, im Februar 1900.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE MOSCOU.

Sur la propriété antitoxique des couleurs d'aniline

PAR

G. GABRITSCHEVSKY

De nombreuses observations démontrent que les plus puissants poisons des serpents et des bactéries deviennent inoffensifs dans le cas où ils sont introduits dans l'organisme, simultanément ou non, avec certaines substances de propriétés et d'origine différentes.

Au nombre de ces substances nous connaissons d'abord : 1° les antitoxines spécifiques du sang, découvertes en 1890 par BEHRING et KITASATO et étudiées, dans tous leurs détails au point de vue de leur origine et de leur action sur les toxines, par EHRLICH et d'autres savants.

2° Les ferments qui détruisent les poisons avec d'autant plus d'énergie que leur contact avec ces poisons aura été plus prolongé avant leur introduction dans l'organisme.

Ainsi M. GAMALEÏA(1) démontra en 1892 que la toxine diphtérique est détruite par la pepsine, la trypsine et la papaïotine.

Puis, CHARRIN(2), NENCKI, SIEBER, SCHUMOW-SCHIMANOWSKI(3) (1898) trouvèrent aussi que les ferments digestifs sont capables de détruire les toxines bactériennes.

(1). Comptes rendus de la Société de Biol., 1892.

(2) Archives de Physiol. norm. et path. T. X, No 1, 1898.

(3) Centralbl. f. Bact. Nos 19 et 20. 1898.

WEHRMANN (1) constata que de tous les ferments ce sont la ptyaline, la papaïne et la pancréatine qui détruisent le plus promptement le venin.

En 1898 METCHNIKOFF (2) avança la supposition que c'est au moyen d'un ferment oxydant (oxydase), que les toxines bactériennes deviennent inoffensives à l'intérieur des phagocytes.

Enfin 3°, il existe toute une série de substances organiques et inorganiques qui accusent aussi une action neutralisante sur certains venins et toxines; mais, d'après leur nature, ces substances ne peuvent être classées comme antitoxines véritables et non plus comme ferments.

PHISALIX (3) (1897) démontra que la cholestérine, la tyrosine et la bile non seulement rendent inoffensif le venin, mais peuvent encore immuniser l'organisme contre ce poison.

FRASER (4) et puis WEHRMANN (5) confirmèrent l'action neutralisante de la bile par rapport au venin et au sang venimeux des anguilles.

Ensuite, DELEARDE (6) trouve que l'antipyrine rend inoffensives les toxines diphtérique et tétanique.

SALKOWSKI (7) et BOMSTEIN (8) trouvèrent que l'aldéhyde salycilique détruit la toxine diphtérique.

C'est en 1898 que WASSERMAN et TAKAKI (9) ont fait une découverte très intéressante en constatant qu'une émulsion de moelle épinière et de bulbe rend la toxine tétanique inoffensive.

KEMPNER et SCHEPILEVSKI (10) obtinrent les mêmes résultats en mélangeant une émulsion de bulbe avec du poison de botulisme de VAN ERMENGEM. D'après ces auteurs une émulsion de moelle est même capable d'immuniser les animaux si on l'introduit 24 heures avant l'empoisonnement.

KEMPNER et SCHEPILEVSKI trouvèrent en outre que les graisses, la leucitine, la cholestérine, la tyrosine, l'antipyrine et d'autres substances sont également capables de rendre inoffensif le poison du botulisme.

---

(1) Annales Pasteur. T. XII, N° 8, 1898.

(2) Annales Pasteur, T. XII, N° 4, 1898.

(3) Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1897, p. 1053; 1898, p. 431.

(4) British Med. Journ., 1898, July, 17.

(5) Annales Pasteur, 1897, N° 11.

(6) Archives de Méd. exp., 1897, N° 4.

(7) Berlin. klin. Woch., 1898, N° 25.

(8) *Sur la toxine et antitoxine diphtériques* (en russe). Thèse, 1898, Moscou.

(9) Berl. klin. Woch., 1898, N° 1.

(10) Zeitschr. f. Hygiene, 1898, Bd. XVII, H. 2.



Enfin, dernièrement, a paru l'article de M. STUDENSKI (1), dans lequel il décrit les observations qu'il a faites sur l'action neutralisante du carmin. D'après lui, le carmin ne détruit pas la toxine tétanique, il ne fait que la fixer en vertu de causes purement physiques. L'auteur trouva que les parcelles de carmin sont soumises à la phagocytose, ce qui fait que la destruction de la toxine passe dans ce cas à l'intérieur des leucocytes.

L'an dernier j'ai fait plusieurs expériences concernant l'action des couleurs d'aniline sur les toxines bactériennes. L'étude du sort de ces toxines dans l'organisme, ainsi que l'étude des substances capables de les neutraliser, présentant un grand intérêt, j'ai cru qu'il ne serait pas superflu de communiquer les résultats de mes expériences.

Les recherches faites dans cette direction se présentaient d'autant plus nécessaires que déjà en 1890 le prof. STILLING (2), ayant présenté les couleurs d'aniline comme un moyen antiseptique, en indiqua aussi l'action antifermentative; et de plus, ne savons-nous pas que certains poisons bactériens possèdent les propriétés caractéristiques des ferments, fait pour la première fois démontrée par MM. ROUX et YERSIN.

Notons que toutes les couleurs employées, sauf le Pyoktaninum coer. Merck, nous furent expédiées par GRÜBLER (Leipzig). Nous les fîmes dissoudre dans de l'eau distillée, chauffée à 100°C. Quant aux cobayes, on prit soin de les choisir à poids à peu près égal dans chaque série d'expériences.

Expériences avec la toxine diphtérique.

19 janvier 1899.

I.

MÉLANGES Toxine. Couleurs.	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
0,1 + 0,5 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 24 heures.
0,1 + 0,5 Vesuvini à 1 %	» vivant.
0,1 + 0,5 Pyoktanini coer. à 1 %	» périt au bout de 36 heures.

II.

MÉLANGES	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
0,2 + 0,2 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 24 heures.
0,2 + 0,2 Chrysoidini à 1 %	» » » 28 heures.
0,2 + 0,2 Vesuvini à 1 %	» » » 24 heures.
0,2 + 0,2 Fuchsini à 1 %	» vivant; infiltration.
0,2 + 0,2 Pyoktanini coer. à 1 %	» vivant; infiltration et nécrose de la peau.

(1) Annales Pasteur, 1898, T. XIII, N° 2.

(2) *Anilin-Farbstoffe als Antiseptica*. Strasbourg, 1891.

III.

MÉLANGES	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
Toxine. Couleurs.	
0,1 + 1,0 ClNa à 0,6 % + Na_2CO_3 0,125 %	le cobaye périt au bout de 30 heures.
0,1 + 1,0 Chrysoidini à 1 % + 0,1 Na_2CO_3	» vivant ; infiltration et nécrose.
0,1 + 1,0 Vesuvini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Fuchsini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Pyoktanini à 1 % + 0,1 »	» » » »
0,1 + 1,0 Methyl. coer. à 1 % + 0,1 »	» périt au bout de 72 heures.

IV.

Séparément sous la peau de l'abdomen du côté gauche et du côté droit.

0,15 et ClNa à 6 %	Tous les cobayes périrent à peu près au bout de 24 h.
0,15 et Fuchsini à 1 %	
0,15 et Pyoktanini coer. à 1 %	

Expériences avec la toxine tétanique.

V.

MÉLANGES	RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE.
Toxine. Couleurs.	
0,003 + 0,3 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 48 heures.
0,003 + 0,3 Chrysoidini à 1 %	» » » 48 »
0,003 + 0,3 Vesuvini à 1 %	» » » 48 »
0,003 + 0,3 Fuchsini à 1 %	» vivant ; pas de phénomènes de tétanos.
0,003 + 0,3 Pyoktanini à 1 %	Id. ; id.
0,003 + 0,3 Methyl. coer. à 1 %	le cobaye périt au bout de 48 heures.

VI.

0,003 + 1,0 ClNa à 0,6 %	le cobaye périt au bout de 46 heures.
0,003 + 1,0 Fuchsini à 1 %	» vivant ; pas de ph. de tétanos.
0,003 + 1,8 Pyoktanini à 1 %	» » » » »

VII.

Séparément sous la peau de l'abdomen des deux côtés.

0,003 et 1,0 ClNa à 6 %	périrent au bout de 2 jours.
0,003 et 1,0 Fuchsini à 1 %	
0,003 et 1,0 Pyoktanini à 1 %	

Des tableaux ci-dessus, il ressort clairement que : 1° c'est seulement par une quantité déterminée des couleurs que se fera la neutralisation complète des toxines diphtérique et tétanique ; 2° que chaque c.c. d'une solution à 1 % de toutes les couleurs examinées (bleu de méthylène excepté) est capable de neutraliser une double dose minimale mortelle de toxine diphtérique (= 0,05), et une dose à peu près égale de poison tétanique.

De plus, ces tableaux nous démontrent encore que l'introduction souscutanée de la toxine et des couleurs, faite séparément, est accompagnée d'une action complètement toxique du poison. L'introduction souscutanée des couleurs d'aniline en quantité de 0,1—1,0 c.c. d'une solution à 1 % et surtout de celle de pyoktanine et de fuchsine produit chez des cobayes des infiltrations ou bien même une nécrotisation de la peau et du tissu cellulaire. Ces modifications sont également bien prononcées et chez les cobayes qui ont reçu un mélange d'une des couleurs avec la toxine tétanique et chez ceux auxquels on a introduit, dans un but de comparaison, une solution simple de couleur en quantités égales. Par conséquent, on est obligé d'admettre que la fuchsine et la pyoktanine déterminent à elles seules chez des cobayes l'inflammation et la nécrose.

Si on diminue la quantité de pyoktanine, on peut rendre la toxine inoffensive même au moyen de doses si petites (moins de 0,0005 gr.) qu'elles ne peuvent provoquer la nécrose et ne donnent qu'une infiltration plus ou moins considérable suivant la quantité de la couleur. Notons que les deux expériences suivantes (VIII et IX) furent faites avec une toxine tétanique plus faible que celle employée dans des expériences qui avaient été faites à une autre époque.

VIII.

Un cobaye a reçu :

0,005 tox. tét. dilués dans 0,5 c.c. ClNa 0,6 % c.c.
0,005 » » » » 0,5 » ClNa + 0,1 c.c. Pyoktanine 1 %.
0,005 » » » » 0,5 » » + 0,1 » » 0,1 %
0,005 » » » » 0,5 » » + 0,1 » » 0,01 %

Le cobaye de contrôle périt au bout de 5 jours avec tous les phénomènes typiques du tétanos. Le cobaye ayant reçu la même quantité de toxine avec 0,1 c.c. d'une solution à 0,01 % de pyoktanine, par conséquent pas plus que 0,00001 de pyoktanine, présente le phénomène de « laterotonus », mais guérit. Les deux autres cobayes ne furent même pas malades.

L'expérience fut répétée sur des souris blanches (15 à 20 gr.).

IX.

Une souris a reçu :

0,005 tox. tét. + 0,5 c.c. NaCl 0,6 %.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 Pyoktanine 1 %.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 » 0,1 %.
0,005 » » + 0,5 » » + 0,1 » 0,01 %.

La souris de contrôle périt au bout de 5 jours et celle qui avait reçu la toxine plus 0,00001 de pyoktanine, présenta pendant quelques jours

une rigidité des muscles dans les extrémités postérieures et quelque gêne dans ses mouvements, mais tous ces phénomènes disparurent ensuite; les deux autres souris restèrent bien portantes.

A quoi doit-on attribuer cette action neutralisante des couleurs?

Nous pensions d'abord que c'était à l'acide libre contenu quelquefois dans certaines solutions des couleurs qu'était due cette action, et alors nous ajoutâmes aux couleurs, dans l'expérience III, une petite quantité égale d'alcali, ce qui amena un trouble dans la solution de chrysoïdine. La toxine, qui par elle-même possède déjà une réaction alcaline, étant ajoutée aux solutions alcalinisées des couleurs renforça le trouble dans celle de chrysoïdine et occasionna un léger trouble dans la solution de fuchsine. Les mélanges troubles ci-dessus des couleurs et de la toxine ne furent pas filtrés avant inoculation aux animaux.

Quant aux pyoktanine, vésuvine et bleu de méthylène, ils ne présentèrent pas de trouble visible, à la suite de l'addition d'alcali et de toxine.

Il en résulte, ainsi que du tableau III, qu'il est à peine possible d'expliquer l'action des couleurs sur la toxine par une réaction acide de leurs sels.

Puis, partant de l'idée que dans la vésuvine et la fuchsine nous avons le groupement amidé, groupement capable de se combiner avec les aldéhydes, nous nous sommes adressé aux combinaisons, telles que l'hydroxylamine et la phénylhydrazine, et nous avons examiné si cette sorte de substances possédait la même action neutralisante sur les toxines. Le résultat obtenu fut négatif, comme on en peut juger d'après le tableau suivant :

X.

0,1 tox. dipht. + 1,0 NaCl 0,6 %	le cobaye périt dans 34 h.
0,1 » » + 1,0 Phénylhydrazine 0,5 %	» » » 23 h.
0,1 » » + 2,0 Hydroxylamine 0,5 % (solut. alcal.).	» » » 36 h.

XI.

0,003 tox. tét. + 0,3 NaCl 0,6 %	tous les cobayes périrent au bout de 48 heures avec des phénomènes de tétanos.
0,003 » » + 0,3 Phénylhydrazine 0,5 %	
0,003 » » + 0,3 Hydroxylamine 0,5 % (réaction alcal.).	

Il s'en suit donc que les expériences citées plus haut n'ont pu démontrer la nature chimique de l'action des couleurs sur les toxines; d'un autre côté, l'absence de toute action des couleurs sur les toxines dans les cas où ces couleurs sont introduites séparément sous la peau des cobayes, ne parle pas non plus, paraît-il, en faveur de cette action purement chimique.

Toutefois, on ne peut rejeter complètement cette possibilité, si on prend en considération l'action nocive et nécrotisante qu'exerce la pyoktanine sur les bactéries et sur les tissus de l'organisme.

L'absence de l'action neutralisante de la pyoktanine dans les cas où on l'introduit séparément de la toxine, pourrait être expliquée par le fait que la plus grande partie de la pyoktanine se trouve retenue à l'endroit de l'inoculation et que la toxine échapperait ainsi à l'influence de la pyoktanine dans les autres parties de l'organisme.

On peut ensuite supposer que les couleurs, se précipitant sur des tissus de l'organisme, fixeraient en même temps la toxine sur le tissu souscutané, qui ensuite serait détruit par la voie extra- ou intracellulaire et au moyen des ferments digestifs.

Ainsi, nous voyons que la question du mode d'action des couleurs d'aniline sur les toxines bactériennes reste jusqu'à présent ouverte et exige des recherches ultérieures. Néanmoins, leur action neutralisante, antitoxique, peut être considérée comme prouvée.

Moscou, 10 mars 1900.

Détermination du pouvoir toxique des alcools monoatomiques par la plasmolyse

PAR

A. J. J. VANDEVELDE.

Le nombre des travaux qui ont été publiés sur le pouvoir toxique des alcools est fort considérable; mais par contre on peut avancer, sans trop exagérer, que les expérimentateurs qui ont fait des recherches sérieuses sur cette question si importante est fort restreint. Il en résulte que les données que l'on possède jusqu'à présent, sont entourées de beaucoup de vague, et presque toujours contradictoires.

Pour déterminer un pouvoir toxique, il faut tenir compte de trois facteurs principaux : la nature propre de la substance étudiée, ensuite sa concentration, enfin la variabilité entre les individus soumis aux expériences. Or les recherches qui ont été faites notamment sur la toxicité des alcools, ont toujours porté sur un seul individu ou sur un petit nombre d'individus; il est donc tout naturel que les résultats obtenus sont nécessairement erronés et qu'il faut rejeter les conclusions des travaux exécutés dans de pareilles conditions. J'aurai plus loin l'occasion, en exposant une méthode nouvelle que j'ai fait connaître au 3e congrès flamand des sciences naturelles et médicales(1), de montrer qu'on peut faire abstraction de la variabilité entre les individus, en ne tenant compte que de la nature de la substance

(1) A. J. J. Vandevelde : *Onderzoekingen over plasmolyse : bepaling van de giftigheid der alcoholen.* Handelingen van het derde Vlaamsch Natuur- en Geneeskundig Congres, gehouden te Antwerpen op 24 September 1899, 23 pp.

et de sa concentration, toutes autres conditions (température, âge des individus, etc.) étant égales.

Afin de donner une idée des divergences de vues que l'on rencontre dans les travaux qui ont été publiés sur la toxicité des alcools, je citerai les auteurs des mémoires les plus importants en les classant de la manière suivante d'après leurs conclusions générales; je renvoie pour les indications bibliographiques à mon mémoire original.

1° L'alcool éthylique est toxique; l'alcool méthylique et les alcools supérieurs sont plus toxiques que l'alcool éthylique : DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, STRASSMANN, RABUTEAU, CHAPUIS, TAYLOR, ALBERTONI, SCHNEEGANS et VON MERING, JOFFROY et SERVEAUX, LANANNA.

2° Les alcools primaires sont moins toxiques que les alcools secondaires, et les alcools secondaires moins toxiques que les alcools tertiaires : SCHNEEGANS et VON MERING.

3° Les alcools à longue chaîne carbonique, comme les alcools caprylique et œnanthique, paraissent moins vénéneux que l'alcool éthylique, en raison de leur faible solubilité dans l'eau : KUNKEL, RABUTEAU, DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, STERNBERG.

4° Les alcools ne sont pas des poisons; leur action ne doit être envisagée qu'au point de vue hygiénique : OGIER, VON JAKSCH.

5° L'alcool méthylique est moins vénéneux que l'alcool éthylique : POHL, PICAUD.

6° Le pouvoir toxique des alcools supérieurs augmente quand ils sont dissous dans l'alcool éthylique : DRAGENDORFF, STERNBERG, WINDISCH, OGIER.

7° Le pouvoir toxique des boissons alcooliques est dû surtout à la haute teneur en alcool éthylique : SURMONT et DELVAL, STRASSMAN, ALLEN, ZUNTZ.

Sans insister sur les recherches faites avec des plantes, notamment avec des plantules en voie de germination et des bactéries, et dont je donne un résumé dans mon mémoire original, je passe directement à l'examen de ma nouvelle méthode, qui me paraît beaucoup plus rationnelle, car elle est basée sur les principes suivants :

1° Emploi d'un nombre considérable d'individus. (Ce principe, utilisé notamment dans l'application de la méthode de GALTON en biologie(1),

---

(1) A. J. J. VANDEVELDE : *Over den invloed van de grootte der zaden op de kieming.* Bot. Jaarboek. Dodonaea. X. p. 109—131. 1898.



a été appliqué avec succès par le professeur MAC LEOD, de Gand, et ses élèves.)

2° Recherches faites directement sur le protoplasme vivant.

3° Utilisation de la plasmolyse comme moyen de reconnaître rapidement et avec certitude si une cellule est morte ou vivante.

4° Détermination mathématique du pouvoir toxique auquel les auteurs donnent une signification vague et relative.

Après de nombreux essais infructueux, j'ai choisi comme matériel d'investigation les cellules épidermiques de « l'oignon rouge de Brunswick ». Les cellules fort riches en anthocyane sont plasmolysées par une solution saline de concentration déterminée à laquelle on ajoute les alcools à étudier. La plasmolyse ne peut se produire qu'avec des cellules vivantes; dans les cellules de l'oignon rouge, le protoplasme se contracte par plasmolyse en masses rouges très distinctes, tandis que l'intervalle compris entre le corps et la membrane cellulaire reste incolore; l'emploi de colorants, tels que éosine, etc., pour faciliter l'examen des phénomènes est par conséquent inutile.

J'ai déterminé les cas dans lesquels la plasmolyse se produisait normalement, et les cas où la plasmolyse ne se produisait pas ou semblait disparaître après quelques instants (cinq minutes); dans ce dernier cas, en effet, le contenu cellulaire qui pendant un instant a subi la plasmolyse, se trouve fixé, et prend ainsi une forme nouvelle; mais comme la mort survient immédiatement après la plasmolyse, la substance colorante abandonne la vacuole, traverse le protoplasme, et la préparation entière se trouve uniformément colorée en rouge.

Lorsque la plasmolyse persiste durant cinq minutes, elle se maintient même durant trente minutes, à condition, bien entendu, de maintenir intacte la concentration des solutions en empêchant l'évaporation; il suffit dès lors d'examiner les cellules immédiatement après l'addition des réactifs, et puis 15 minutes après le traitement, pour être certain que les cellules sont vivantes ou tuées. Dans les cas douteux, on peut d'ailleurs avoir recours à un autre phénomène, notamment la turgescence qui ne se produit qu'avec des cellules vivantes; seules les cellules plasmolysées vivantes sont susceptibles d'entrer en turgescence par l'action de l'eau pour pouvoir de rechef subir ultérieurement une nouvelle plasmolyse.

Les grandes et les petites cellules des oignons étudiés ne présentent pas la même résistance aux réactifs; la surface des deux écailles extérieures des bulbes présente, surtout du côté extérieur, un épiderme dont les

cellules sont en moyenne trois à quatre fois plus réduites que les cellules épidermiques des écailles extérieures; ces petites cellules sont beaucoup plus résistantes que les autres et doivent être soigneusement écartées.

Les grandes cellules des écailles internes présentent au contraire toutes les mêmes propriétés vis-à-vis des réactifs; pour ainsi dire au même moment elles sont vivantes ou tuées, circonstance fort favorable à l'expérience, en raison du nombre considérable ($\pm$ 500) de cellules comprises en une fois dans le champ du microscope.

Mes recherches comprennent deux séries : 1° la série d'avril (du 5 au 25 avril 1899), faite avec des oignons cultivés dans ce but au jardin botanique de Gand, et récoltés en août 1898, 2° la série d'août (du 16 août au 10 septembre 1899) faite sur les oignons de même provenance mais récoltés au debut du mois d'août 1899. Comme dans un travail de ce genre, il est de toute importance d'opérer dans les mêmes conditions de température, d'âge des bulbes, etc., les expériences ont été effectuées sans interruption de jours, le plus rapidement possible, dans les délais indiqués ci-dessus dans une salle dont la température offrait peu de variation, d'environ 15—18° en avril et 25° en août.

Les oignons conservés dans une cave fraiche et sèche, furent amenés dans le laboratoire au fur et à mesure des besoins.

Les alcools mis en expérience ont tous été au préalable soigneusement rectifiés; l'alcool éthylique seul n'était pas anhydre, mais était à 94°; les résultats furent ensuite évalués en alcool à 100°. Ont été mis en expérience :

l'alcool méthylique $CH_3\text{-}OH$;
» éthylique $CH_3\text{-}CH_2\text{-}OH$;
» propylique normal $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$;
» isopropylique $CH_3\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_3$;
» isobutylique primaire $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH\text{-}CH_2OH$;
» amylique ordinaire $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$.

Pour provoquer la plasmolyse, j'ai fait usage de solutions de chlorure de sodium et de nitrate de potassium chimiquement purs. La solution de chlorure de sodium renfermait 100 gr. NaCl au litre; la solution de nitrate de potassium renfermait 172,65 gr. KNO_3 au litre, dose qui la rendait isotonique avec la solution de chlorure de sodium.

Dans la série d'avril, il a été fait usage pour chaque essai de 10 c.c. de solution composée de 5 c.c. de la solution de NaCl et de 5 c.c. d'eau

distillée ou d'un mélange d'eau et des alcools à étudier; la concentration en NaCl restait donc constante, et était de 50 gr. au litre. Dans la série d'août, j'ai employé dans les mêmes conditions 4 et 5 c.c. de la solution de NaCl et 4 c.c. de la solution de KNO_3, les concentrations au litre étaient donc 40 et 50 gr. de NaCl, et de 69,06 gr. de KNO_3.

Pour chaque solution alcoolique préparée, j'ai déterminé si les cellules traitées étaient mortes ou vivantes; j'ai recherché la solution limite pour laquelle la plasmolyse des cellules ne se produit plus, et pour chaque concentration alcoolique la limite à laquelle les cellules sont encore vivantes. J'appelle *solution critique,* la solution renfermant la substance vénéneuse et qui permet encore à la plasmolyse de se produire, et qui par la moindre augmentation de la quantité de la substance vénéneuse ne produit plus de plasmolyse. La définition employée est donc basée sur la méthode de HUGO DE VRIES pour la détermination des coefficients isotoniques au moyen des cellules épithéliales des poils des étamines de la Tradescantia.

Un exemple fera mieux comprendre ce que j'entends par la *solution critique* en toxicologie :

	Solution NaCl en c.c.	Alcool éthylique 94° en c.c.	Eau en c.c.	Volume % d'alcool éthyliq. absolu en c.c.	Dans les différents essais.
a	5	2,0	3,0	18,80	plasm., plasm.
b	5	3,0	2,0	28,20	plasm., plasm.
c	5	4,0	1,0	37,60	plasm. o, plasm. o, plasm. disp.
d	5	2,5	2,5	23,50	plasm., plasm., plasm.
e	5	2,9	2,1	27,26	plasm., 1/2 plasm., plasm.
f	5	3,0	2,0	28,20	1/2 plasm., plasm., plasm. 1/2 plasm., plasm., plasm.
g	5	3,1	1,9	29,14	plasm. o, plasm. o, 1/2 plasm., plasm. o.
h	5	3,2	1,8	30,08	plasm. o, plasm. disp., plasm. disp.

La *solution critique* est la solution *f;* la solution *g* qui renferme 0,1 c.c. d'alcool 94° en plus, ne produit plus la plasmolyse.

Passons aux résultats numériques des expériences, dont je ne donnerai qu'un aperçu très sommaire, en ne citant que les résultats calculés et omettant les quantités employées, qui se trouvent mentionnées au complet dans une série de tableaux insérés au mémoire original. Comme les chiffres



obtenus pour la solution de KNO_3 et de NaCl sont presque toujours les mêmes, je puis me dispenser ici d'insister sur ces détails.

I. — Recherches faites avec un seul alcool.

Seuls les alcools méthylique, éthylique, propylique normal et isopropylique peuvent être soumis à l'expérience, car ils sont directement solubles dans l'eau ou dans des solutions aqueuses.

1. — *Solutions critiques pour un seul alcool.*

ALCOOL	VOLUME 0/0 DE L'ALCOOL ANHYDRE	
	Série d'avril	Série d'août
Méthylique	40,00	36,00—37,00
Ethylique	28,20	24,44—25,38
Propylique normal	—	11,00
Isopropylique.	21,00	16,00

II. — Recherches faites avec des solutions des différents alcools dans l'alcool éthylique.

Le degré de toxicité des alcools insolubles (alcools butylique et amylique) dans les solutions salines a été déterminé en solution dans l'alcool éthylique. J'ai fait également de semblables dissolutions avec les alcools solubles (alcools méthylique et propylique). Si l'alcool méthylique est moins vénéneux que l'alcool éthylique, et les deux alcools propyliques plus vénéneux, il faut qu'en théorie, l'alcool éthylique devienne moins vénéneux par addition d'alcool méthylique, et plus vénéneux par addition des alcools propyliques. Les recherches ont confirmé cette manière de voir.

2. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools méthylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Méthylique	Ethylique 94°		Méthylique	Ethylique 100°
20	80	avril	5,800	21,808
		août	5,600—5,800	21,056—21,808
40	60	avril	12,800	18,048
		août	11,200—11,600	16,356—16,920
60	40	avril	20,400	12,784
		août	18,600	11,656
80	20	avril	29,600	6,956
		août	27,200—28,000	6,392—6,580

3. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools propylique normal et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Propylique normal	Ethylique 94°		Propylique normal	Ethylique 100°
2	98	août	0,46—0,48	21,187—23,108
4	96	»	0,88	19,852
6	94	»	1,26	18,555
8	92	»	1,60—1,68	17,296—18,160
10	90	»	2,00—2,10	16,920—17,766
20	80	»	3,20	12,032

4. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools isopropylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Isopropylique	Ethylique 94°		Isopropylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,58	26,714
		août	0,50—0,52	23,030—23,951
4	96	avril	1,08	24,364
		août	0,96—1,00	21,657—22,560
6	94	avril	1,50	22,090
		août	1,38—1,44	20,322—21,206
8	92	avril	2,00	21,620
		août	1,84	19,890
10	90	avril	2,50	21,150
		août	2,20—2,30	18,612—19,458
20	80	avril	4,60	17,296
		août	4,00	15,120

5. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools isobutylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME 0/0		SÉRIE	VOLUME 0/0 D'ALCOOL ANHYDRE	
Isobutylique	Ethylique 94°		Isobutylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,50	23,030
		août	0,48	22,108
4	96	avril	0,92	20,755
		août	0,88	19,852
6	94	avril	1,26	18,555
		août	1,26—1,32	18,555—19,439
8	92	avril	1,68	18,172
		août	1,60—1,68	17,296—18,160
10	90	avril	2,00	16,920
		août	1,90	16,074
20	80	avril	3,60	13,536
		août	3,20	12,032

6. — *Solutions critiques pour des mélanges des alcools amylique et éthylique.*

MÉLANGES. — VOLUME °/o		SÉRIE	VOLUME °/o D'ALCOOL ANHYDRE	
Amylique	Ethylique 94°		Amylique	Ethylique 100°
2	98	avril	0,48	22,108
		août	0,42	19,345
4	96	avril	0,84	18,950
		août	0,80	18,048
6	94	avril	1,02	15,021
		août	1,14—1,20	16,672—16.788
8	92	avril	1,20	12,972
		août	1,36	14,701
10	90	avril	1,30	10,998
		août	1,60	13,536
20	80	avril	2,00	7,520
		août	2,00	7,520

Les données résumées dans les 6 tableaux permettent de déterminer le *coefficient critique* de toxicité des alcools étudiés; à cet effet, j'ai pris pour base l'alcool éthylique = 100, et au moyen des valeurs trouvées pour les solutions critiques, j'ai déterminé les *coefficients critiques* en fonction de l'alcool éthylique = 100.

Les coefficients critiques calculés pour les alcools solubles, employés seuls, sont :

ALCOOLS	VOLUME °/o DES ALCOOLS EMPLOYÉS dans les solutions critiques		COEFFICIENTS CRITIQUES	
	Série d'avril	Série d'août	Série d'avril	Série d'août
Méthylique	40,0	36,0—37,0	141,8	141,8—147,3
Ethylique	28,2	24,44—25,38	100,0	100,0
Isopropylique . . .	21,0	16,0	74,5	63,0—65,4
Propylique normal. .	—	11,0	—	43,3—45,0

Les coefficients critiques trouvés pour les alcools employés isolément, permettent de calculer la valeur des coefficients critiques pour les alcools expérimentés en dissolution dans l'alcool éthylique. Ainsi, si la solution critique de l'alcool éthylique renferme 28,2 volume °/o de cet alcool, et si la solution critique pour un mélange d'alcool éthylique et amylique renferme 22,108 volume °/o d'alcool éthylique et 0,48 volume °/o d'alcool amylique, on peut en conclure qu'une quantité de 28,2 — 22,1 = 6,1 vol. °/o d'alcool éthylique possède au point de vue toxique la même action que 0,48 volume °/o d'alcool amylique; et en fonction de l'alcool éthylique = 100, on trouve pour le coefficient critique de l'alcool amylique la valeur de 7,5.

De la sorte, j'ai trouvé le coefficient critique des différents alcools en dissolution.

Les différentes valeurs des coefficients critiques trouvées pour chacune des dissolutions, que j'ai publiées dans mon mémoire complet, donnent comme valeur moyenne les chiffres suivants :

ALCOOLS	SÉRIE D'AVRIL		SÉRIE D'AOÛT	
	Employés seuls	En dissolution	Employés seuls	En dissolution
Méthylique . . .	141,0	121,8	145,4	158,1
Ethylique	100,0	100,0	100,0	100,0
Isopropylique. . .	74,5	33,0	64,6	37,1
Propylique normal .	—	—	44,4	23,0
Isobutylique . . .	—	15,6	—	21,0
Amylique	—	8,1	—	12,2

On peut aussi calculer les coefficients critiques en fonction de l'alcool amylique = 1, mais dans ce cas seulement pour les alcools employés en dissolution ; de la sorte on trouve combien de parties en volume d'un autre alcool correspond au point de vue toxique à un volume d'alcool amylique.

ALCOOLS dissous dans l'alcool éthylique	SÉRIE D'AVRIL	SÉRIE D'AOÛT
Méthylique	15,03	12,95
Ethylique	12,34	8,19
Isopropylique . . .	4,07	3,04
Propylique normal . . .	—	1,88
Isobutylique	1,92	1,72
Amylique	1,00	1,00

Enfin on peut donner une troisième forme à l'échelle de comparaison en faisant comme unité l'alcool méthylique = 1 ; on détermine ainsi combien de fois les alcools supérieurs sont plus toxiques que l'alcool méthylique lui-même.

ALCOOLS	SÉRIE D'AVRIL		SÉRIE D'AOÛT	
	Employés seuls	En dissolution	Employés seuls	En dissolution
Méthylique . . .	1,00	1,00	1,00	1,00
Ethylique	1,41	1,21	1,45	1,58
Isopropylique. . .	1,90	3,69	2,25	4,26
Propylique normal .	—	—	3,27	6,87
Isobutylique . . .	—	7,80	—	7,52
Amylique	—	15,03	—	12,95

La méthode que j'ai décrite et les résultats numériques auxquels elle a conduit permettent de conclure aux faits suivants :

1° Les alcools monoatomiques y compris l'alcool méthylique ont un pouvoir toxique qui augmente avec le poids moléculaire.

2° L'alcool amylique s'écarte considérablement de l'alcool isobutylique au point de vue de sa toxicité. En contradiction avec plusieurs auteurs, notamment DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ, pour lesquels ces deux alcools ont à peu près le même pouvoir toxique.

3° Les alcools propylique normal et isopropylique dissous dans l'alcool éthylique ont environ un pouvoir toxique double de celui qu'ils présentent quand ils sont seuls.

4° L'alcool propylique normal (primaire) est plus vénéneux que l'alcool isopropylique (secondaire). (En contradiction avec SCHNEEGANS et VON MERING.)

Ce travail, dont le but principal est d'exposer une nouvelle méthode de détermination du pouvoir toxique, sert d'introduction à une série de recherches toxicologiques; j'ai commencé par étudier les alcools monoatomiques, parce que ces substances présentent à l'heure actuelle un très haut intérêt hygiénique et social; j'espère avoir apporté par mes recherches une contribution qui pourra servir de base à de futures discussions.

Je me propose dans la suite d'appliquer cette nouvelle méthode à la détermination du pouvoir toxique d'une série d'autres substances, notamment des essences, des acides, des sels, etc.

Gand, 1 mars 1900.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT ZU BRESLAU

Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für Gase.

VON

WILHELM FILEHNE.

A. — Allgemeines.

Es geschieht in Rücksicht auf meine frühere Veröffentlichung(1) : « *Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe* » und um anzudeuten, dass die folgenden Mittheilungen sich auf analoge aber mit Gasen angestellte Versuche beziehen, — wenn hier von der Durchgängigkeit der Epidermis sofort die Rede ist. Meine Versuche sollen in Wirklichkeit nur die physikalischen Bedingungen dieser Durchgängigkeit aufklären und sind nicht an menschlicher Epidermis, sondern an Membranen angestellt, welche mit Cholesterinfett durchtränkt und ausserdem mit fettem Oele überzogen sind.

In der That muss ja ein Gas, soll es anders die Epidermis des Menschen durchdringen — sei es in der Richtung von aussen nach innen, sei es in umgekehrter Richtung —, die Fähigkeit haben eine Cholesterinfett-durchtränkte Diffusionsmembran zu durchsetzen.

Die Gase, welche ich zur Prüfung heranzog, waren : Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff, Kohlensäure, Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff.

Das Princip meiner Untersuchungsmethode war folgendes : Je zwei calibrirte Glasgefässe sind so mit einander combinirt, dass eine (aus Filtrirpapier hergestellte) mit Lanolin durchtränkte Membran ihre

(1) Berlin. klin. Wochenschr., 1898, N° 3.

Höhlungen trennt. In das eine Gefäss wird das eine, in das andere ein anderes Gas — beide feucht — eingeleitet. Beide Gefässe tragen (ebenfalls calibrirte) Quecksilbermanometer. Meist sind für jeden solchen Diffusionsversuch zwei derartige Doppelapparate benutzt: bei dem einen diffundiren die beiden Gase ohne weitere Zuthat gegen einander; beim anderen ist in dem einen der beiden Gefässe ein volumetrisch gemessenes Quantum der wässrigen Lösung einer Substanz vorhanden, welche das vom anderen Gefässe her herüber diffundirende Gas chemisch bindet. Von Zeit zu Zeit wird an den Manometern der Gasgefässe der Quecksilberstand abgelesen und gleichzeitig der (atmosphärische) Barometerstand und die Temperatur des Diffusionsapparates bestimmt. Aus den so gewonnenen Zahlen wird unter Zugrundelegung der Calibrirung der Gefässe das auf 0°C. und 760 mm. Hg Barometerstand reducirte Volumen der in den Gefässen enthalten Gasgemenge berechnet.

Wo eine absorbirende Flüssigkeit im Systeme auf der einen Seite sich befindet, erhält man die Menge des von der andere Seite her übergetretenen und dann absorbirten Gases, wenn man die Verminderung *der Summe* beider Gasvolumina im Vergleiche zum Anfangswerte beachtet. Der Betrag des gegen-diffundirten Anteils des anderen Gases — (für welches also keine absorbirende Flüssigkeit auf der entgegengesetzten Seite aufgestellt ist), — findet man aus der Abnahme des Volumens dieser Seite, oder der *relativen* Volumenszunahme der anderen Seite (d. h. also nach Abzug des absorbirten Anteiles).

Da nun aber jeder Versuch mit Absorption der diffundirten Menge des einen Gases die Diffusion *dieses* Gases gegen ein Vacuum bedeutet, so wurde — wie bereits erwähnt — stets noch ein sonst ganz ebenso eingerichteter Versuch, aber ohne Gasabsorption, (ohne absorbirende Substanz) eingerichtet.

Hierbei musste es von Interesse sein zu sehen, ob und wie bei ungestörter gegenseitiger Durchdringung anfangs das eine Gas schneller als das andere durchträte und wie schliesslich das Gleichgewicht einträte, und jede erkennbare Diffusion zum Stillstand bringe.

Im Einzelnen gestaltete sich die Versuchseinrichtung in der Hauptsache folgendermassen.

Hierbei bemerke ich, dass ich im Fortgange der Versuche einige Aenderungen in der Technik vorgenommen habe: so hatte ich anfangs meine Glasapparate unter Wasser versenkt (durch Bleigewicht niedergehalten) um die Temperatur des Systems (nach Umrühren des Wassers) durch Ablesen der Temperatur des Wassers zu bestimmen. Später habe ich aus Gründen, deren Erörterung zu weit führen würde, die Apparate in einem sehr grossen (für grössere Säugetiere bestimmten) Thermostaten

bei einer durch einen Thermoregulator auf 21°,5 bis höchstens 23°,0C. (meist nur 22°,5) gehaltenen Temperatur gesetzt und die Ablesungen durch die (doppelte) Glaswandung des Thermostaten hindurch, vorgenommen. Der Diffusionsappart selbst, angefertigt von der Firma ROBERT MÜLLER in Essen a. d. R., ist in beigegebener Figur bezüglich seiner Einrichtung

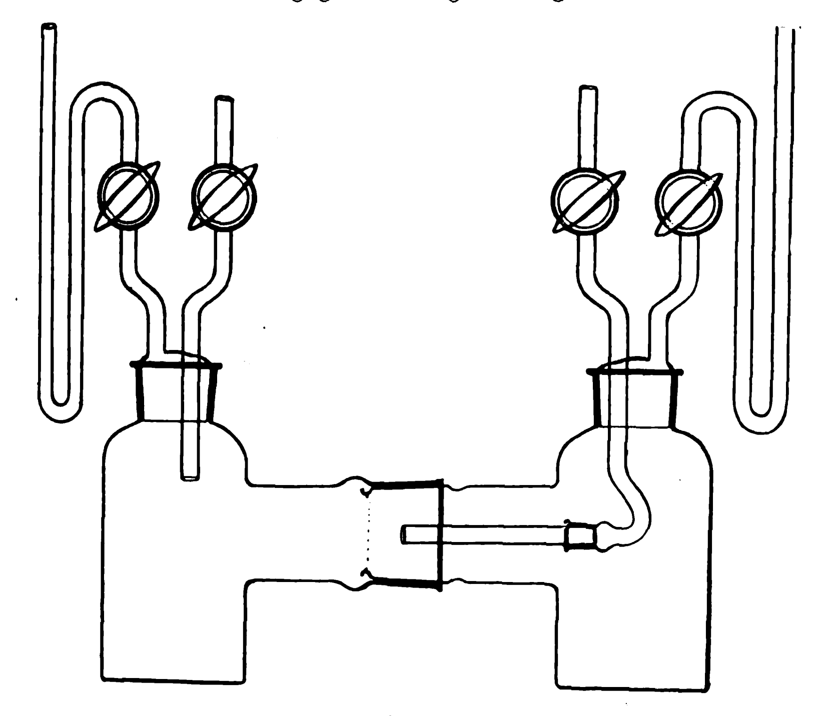


Fig. 1.

erkennbar. Die beiden Glasgefässe können durch Ineinanderschieben ihrer Tuben, welche (zu einander passende) Schliffe tragen, (unter Benutzung der GEPPERT'schen Schliffschmiere) luftdicht verbunden werden, nachdem über das offene, geeignet geformte Ende des inneren Tubus eine Filtrirpapiermembran gebunden und in eben zum Schmelzen gebrachtes wasserfreies Lanolin getaucht war. Es wurde so tief eingetaucht, das überall zwischen Filtrirpapier und Glas sich Lanolin befand und dass die Fältelungen des Papiers keine offenen Communicationen bilden konnten, vielmehr war alles mit Lanolin ausgefüllt; durch ganz leichtes Abschleudern nach dem Eintauchen entfernte man das überflüssige — noch flüssige — Lanolin; nach der Erstarrung des Lanolins wurde die äussere Fläche ganz leicht mit Olivenöl bestrichen. Die wiederholentliche mittels eines Mikrometerschrauben-Maasses gemessene Dicke unserer Membranen betrug stets 0,25 mm. Doch mögen gelegentlich — zufällig — auch einzelne

nicht controllirte Membranen durch Hängenbleiben eines Tropfens Lanolin dicker ausgefallen sein. Bevor die Manometer mit Hg gefüllt sind und während die Hähne (gleichfalls mit GEPPERT'scher Schmiere gedichtet) noch offen stehen, kann man wie ein Blick auf die Figur zeigt, aus einem Gasentwickelungsapparate oder Gasometer das gewünschte Gas (im Mittel fasste jedes der vier von mir benutzten Gefässe etwa 100 c.c.) vom geraden, steilen Rohre her (also nicht vom Manometer her) in die beiden Gefässe einleiten und durchleiten und diese so unter Verdrängung der Luft füllen. Nachdem alle Luft sicher verdrängt ist, wird in das Manometerrohr Quecksilber gethan, der andere Hahn dann geschlossen und der Apparat von Gasometer (resp. Entwickelungsapparate) abgenommen; der Ueberdruck des Hg wird durch kurze Hahnöffnung fast — aber nicht ganz — ausgeglichen, wobei keine Luft eindringt, sondern nur Gas ausströmen kann. Die eventuell einzubringende absorbirende Flüssigkeit war in volumetrisch abgemessener Menge — 10 c.c. — vor der Gaseinleitung in das Gefäss gethan. Die äussere und innere Schlussdichtigkeit des Apparats wurde stets controllirt.

Einiges sei über die Fehlerquellen meiner Methode angeführt. Bei den äusserst geringen Schwankungen der Temperatur, die mein System in den Versuchen erfuhr, darf die Ungenauigkeit meiner Volumsbestimmungen, soweit sie durch Ausdehnung und Zusammenziehung von Glas und Quecksilber veranlasst wird, vollkommen vernachlässigt werden. Anders liegt die Sache mit dem Ablesungsfehlern. Die Ablesung erfolgte nicht durch ein Fernrohr, auch nicht unter Benutzung eines am Manometer verschiebbaren Spiegels, sondern vom blossen Auge. Wäre die Aufstellung meines Apparates eine bleibende stets wieder zu benutzende Einrichtung — und nicht blos eine ausschliesslich für diese Versuche bestimmte gewesen, so würde ich unter allen Umständen die Aufstellung so bewirkt haben, dass er in die übrige Einrichtung des gasanalytischen Instrumentariums eingereiht, eine genauere Ablesung ermöglichte. Wie die Dinge aber lagen, hatte ich mir die Frage vorzulegen, ob dies denn für die vorliegenden Versuche überhaupt nötig sei. Diese Frage musste ich verneinen. Bei einiger Uebung schwankten die Notirungen an einer ins (dünnwandige) Manometerrohr selber eingeätzten Scala um weniger als einen halben Millimeter, was in der Rechnung nur kleine Bruchteile eines c.c. ausmachte, während es sich in den Versuchen um Aenderungen handelte, die bis zu 7 c.c. und darüber betrugen. — Das Hängenbleiben des Quecksilbers im Manometer konnte ähnliche Fehlergrössen liefern; so gut es ging wurde durch Erschütterung des ganzen Apparates ein guter

Meniscus hergestellt; aber auch hier wären die Fehler gegen die thatsächlich beobachteten Ausschläge zu vernachlässigen. Da ferner die Quecksilberkugel des Thermometers, welches in den Thermostaten hineinreichte, und unser Diffusionsapparat nicht in unmittelbare Nähe zu einandergebracht werden konnten (dies lag in der Einrichtung des Thermostaten), so ist ein geringer Fehler in der Temperaturablesung möglich; aber auch dieser giebt bei den geringen Temperaturänderungen, die überhaupt in Frage kommen *können* (Zehntelgrade), nur Bruchteile eines c.c. Die Ablesungen am Barometer waren absolut genau.

Dass die besprochenen Fehlerquellen in der That zu vernachlässigen sind, ergiebt folgende Beobachtungsreihe. Die beiden Gefässe werden so wie oben beschrieben vorbereitet und beide mit Luft gefüllt gelassen. Die beiden Gefässe werden im gemeinsamen Schliff vereinigt. Durch Eingiessen von Quecksilber wird nach Abschluss des anderen Hahns in dem Gefässe ein Ueberdruck erzeugt, der durch kurzes Oeffnen dieses anderen Hahnes bis auf + 9 mm. Hg im Gefäss N° 1, und bis auf + 7 mm. Hg in Gefässe N° 2 verringert wird.

TABELLE I.

Stunden seit Beginn des Versuchs	Barometerstand	Temperatur ° Celsius	Gefäss N° 1 Manometer mm. Hg äusserer Schenkel	Gefäss N° 1 innerer Schenkel	Gefäss N° 2 Manometer mm. Hg äusserer Schenkel	Gefäss N° 2 innerer Schenkel
0	750,5	22,0	45	36	36	43
18	754,0	22,9	45	36	36	43
40	764,0	21,8	37,5	43,5	43	36
91	756,5	22,5	43	38	38	41

Wie aus dem Spielen der Manometer ersichtlich, wurde die abgesperrten Luftvolumina beiderseits in Folge des Wechsels in Barometerstand und Temperatur erst comprimirt und dann wieder vom äusseren Ueberdrucke befreit. Es beweist das Verhalten der Manometer die Schlussdichte unserer Schliffe und es werden gleichzeitig die etwaigen von derartigen Druckänderungen abhängigen Fehlerquellen geprüft. Die Volumensberechnung mittels der gewonnenen Zahlen liefert (unter Zugrundelegung der Calibrirung unserer Gefässe) folgende Werthe:

TABELLE II.

Stunden seit Beginn des Versuchs	Gang des Binnendrucks	Gefäss N° 1 in c.c.	Gefäss N° 2 in c.c.
0	+	99,54	102,84
18	+	99,63	102,92
40	—	99,25	102,68
91	+	99,47	102,77

Unsere Messungen ergeben also immer wieder fast genau die gleichen Luftmengen wie zu Anfang des Versuches. Es gestalten sich die Resultate also so, dass ihre Unrichtigkeit nur Bruchteile eines c.c. betragen; und somit war die Brauchbarkeit unserer Apparate, die Güte ihrer Schliffe, die Luftdichtigkeit den Schwankungen des Luftdrucks gegenüber und die Zulänglichkeit unserer Ablesungsmethoden erwiesen, sobald die Ausschläge mindestens 1/2 c.c. betragen würden.

Eine unerhebliche Fehlerquelle ist übrigens für die Messungen der Volumina dadurch gegeben, dass unsere Membran sich in der einen Richtung vorbaucht, sobald (z. B. infolge wesentlich ungleicher Diffusion der beiden untersuchten Gasarten) der Druck in den beiden Gefässen sehr wesentlich ungleich wird. Zwar hätte ich — sehr zu Schaden der bequemen Handhabung — die Membran durch Drahtgerüste stützten können, indess : *gerade wenn* sich die Membran vorbauchte, so waren eben ungeheuere Druckunterschiede gegeben, die dann in der Rechnung doch immer nur um ein geringes *zu klein* nie aber zu gross erschienen, hauptsächlich aber : das Experiment war dann doch gelungen, die Frage entschieden. Und der Fehler war überdies in maximo sehr klein : es kam nie vor, dass die Gipfelhöhe der Ausbauchung gegen die Gleichgewichtslage der Membran den Wert von 2 mm. erreichte; der Halbmesser der Membran war 1 centim. Aber selbst wenn — was der Natur der Sache nach unmöglich war, die Membran bis zu einer Halbkugel, also um 10 mm. vorgebaucht gewesen wäre, so würde der Fehler erst (Halbkugelinhalt) gleich 2,094 c.c. betragen haben. In Wirklichkeit konnte von diesen Werten nur ein Bruchteil in Frage kommen, der gegenüber den gerade in diesen Fällen mächtigen Ueberdrucks so grossen Volumensunterschieden so verschwindend ist, dass selbst 2 c.c. wenig bedeutet hätten. Thatsächlich liegt die Grösse stets unter 0,2 c.c.

Aber unsere Methode enthielt, sobald andere Gase als « Luft » in die Apparate kamen, noch andere Fehlerquellen und zwar solche von grosser Tragweite, wenn diese Gase diffusibel sind, wie aus den Resultaten meiner Versuche hervorgeht.

Die eine Fehlerquelle ist in der Unvollkommenheit gelegen, mit welcher die zur Absorption eines übergetretenen Gases bestimmten Flüssigkeiten sich dieser Aufgabe entledigten : ein energisches Schütteln vertrugen unsere Apparate in Folge ihrer Construction nicht; und ohne energisches Durchschütteln nimmt z. B. alkalische Pyrogallollösung den Sauerstoff aus einem über ihr stehenden Gasgemenge auch nicht annährend genügend geschweige denn quantitativ auf. Freilich : Kohlensäure dürfte

wohl von Kalilauge völlig absorbirt worden sein; aber auch Schwefelwasserstoff entzog sich der vollständigen sofortigen Beschlagnahme durch Bleiacetatlösung, indem er auf dieser ein Häutchen von Schwefelblei bildete, das nur langsam den H_2S hindurchliess. Noch schwieriger war es Kohlenoxyd zu fangen : das hierzu verwendete Blut nahm nur kaum nachweisbare Spuren auf. Für den Schwefelwasserstoff war diesen Unzulänglichkeit nicht schwer zu begegnen. Durch wiederholtes gelindes Umschütteln liess sich wohl der über der Bleiacetatlösung jedesmal befindliche H_2S wenn nicht quantitativ so doch zum grössten Teile einfangen. (Wir werden bei Besprechung einer anderen Fehlerquelle erkennen, dass wir auch dann nicht allem thatsächlich übergetretenen H_2S hierbei begegnen). Man kann dann — und ich verfuhr so — durch Wägung des Schwefelbleies die Menge des übergetretenen Gases, soweit es eingefangen ist, zahlenmässig bestimmen. Freilich empfiehlt es sich dann auf die Volumensbestimmung der in den beiden Gefässen befindlichen Gasgemenge zu verzichten, da beim Schütteln sehr wohl einer der sieben Schliffe unseres Apparates auf Augenblicke undicht geworden sein könnte; für die Bestimmung durch Wägung würde diese unbeabsichtigte Lüftung eine minimale scheinbare Verminderung der Diffusionsfähigkeit des H_2S ergeben, und wir müssen daher sagen, dass *mindestens* die ermittelte Menge H_2S in z. B. 24 Stunden durch die Membran diffundirt sei; die Ermittelung, wie viel Luft ev. im Austausch hierzu in umgekehrter Richtung gegangen sei, müssen wir dann anderen Versuchen überlassen. In einem derartigen 20 Stunden dauernden Versuche (1) fand sich an Schwefelblei, welches auf gewogenem Filter gesammelt und von allem Bleiacetat durch sorgfältiges Auswaschen (bis das Waschwasser mit H_2S-Wasser keine Reaktion mehr gab) befreit war, 0,0356 gr., was einem S-Gehalte von 0,00477 gr., oder einer H_2S-Menge von 0,00506 gleich 4,3 c.c. entspricht, die also das Mindeste sind, was durch die 2,44 qcm grosse, kreisrunde (Durchmesser 18 millim.) Membran in 20 Stunden gegangen ist. Dies ergiebt für 24 Stunden pro 1 qcm ca 1,9 c.c. H_2S.

In den folgenden Versuchsergebnissen zeigt sich aber eine neue und sehr erhebliche Fehlerquelle : wie nämlich die mit Cholesterinfett getränkte Membran den Gasen z. B. dem H_2S den Durchtritt gestattet, so entweicht ein solches Gas auch durch die in unseren 7 Schliffen befindliche

(1) Der H_2S wurde zur Controlle auch aus Antimonsulfid — also frei von H dargestellt; wo eine Beimengung von H belanglos war, diente Schwefeleisen zur Gewinnung des H_2S.

Schliffschmiere. Ist doch diese Schmiere ähnlich wie die Fette unserer Membran zusammengesetzt : sie besteht aus Wachs, Paraffin und Colophonium. Dass dieses Entweichen wirklich statt hat, zeigt folgender Versuch : Gefäss 1 wird nur mit Luft, Gefäss 2 nur mit H_2S gefüllt und in den Thermostaten nach sorgfältigstem Einpressen aller Schliffe gebracht. Die Volumensberechnung ergibt unter Zugrundelegung der beobachteten Werte und der Calibrirung folgendes :

TABELLE III.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss No 1 c.c.	(H_2S) Gefäss No 2 c.c.
0	99,34	103,46
24	100,70	100,89
48	99,03	98,32
68,5	99,79	95,43

Da hier keine absorbirende Flüssigkeit anwesend war, so hätte sich genau so wie in unseren obigen Versuchen, in denen Luft auf beiden Seiten sich befand (Tabelle I und II) die *Summe* der beiden Volumina in Gefäss No 1 und No 2 constant bleiben müssen. Dem etwaigen Unterschiede der Diffusionsfähigkeit hätte sich anfangs auf der Seite des diffusibleren Gases eine Volumensverminderung zeigen müssen, der auf der Seite des minder diffusiblen Gases eine Volumenszunahme genau gleichen Betrages zu entsprechen hätte; bei genügend langer Beobachtung hätte dann dieser Volumensunterschied sich wieder ausgleichen müssen und es hätte sich allmählich auf beiden Seiten die Anfangsvolumina zu zeigen gehabt und sich in beiden Gefässen eine Mischung beider Gase zu gleichen Teile vorfinden müssen (wir setzen voraus, dass beide Gase diffusibel sind). Addiren wir nun zuvörderst in obigem Versuche (Tab. III) für jede Beobachtungszeit die Volumina von Gefäss 1 und 2, so erhalten wir folgendes : es waren im ganzen Systeme vorhanden zu Beginn :

	202,80 c.c.
nach 24 Stunden :	201,59 »
» 48 »	197,35 »
» 68,5 »	195,22 »

Es sind also verschwunden aus unserem Systeme :

in 24 Stunden	1,21 c.c.
» 48 »	5,45 »
» 68,5 »	7,58 »

Das bedeutet aber nicht etwa, dass nicht mehr als 7,58 c.c. H_2S

verschwunden sind. Vielmehr ist es selbstverständlich, dass ebenso gut wie Gas durch die Schliffschmiere hinaus diffundirt auch Gas (Luft) von aussen hereindiffundiert in dem Masse als dieses äussere Gas (Luft) diffusibel ist. Dementsprechend ist dann also der Verlust an H_2S um genau den Betrag grösser, um welchen Luft seine Stelle im System ausgefüllt hat, und ebenso versteht es sich von selbst, dass H_2S nicht bloss aus dem Gefässe N° 2 (dem H_2S-Gefässe) entwischt ist, sondern dass auch der durch die Membran hindurch in das Luft-gefüllte Gefäss N° 1 hineindiffundierte H_2S-Anteil zu einem Teile durch die die Schliffe dieses Gefässes erfüllende Schmiere entwichen ist. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen kann man aus der Tabelle III einiges über die Diffusionsvorgänge zwischen Luft und H_2S ableiten (wobei sogleich erwähnt werden möge, dass zwei andere Versuche ganz genau das Gleiche ergeben haben). Fassen wir zunächst nur das ins Auge, was sich innerhalb der ersten 24 Stunden geändert hat. Entwichen ist nach aussen mindestens 1,21 c.c. H_2S. Im H_2S-Gefässe (N° 2) hat der Inhalt in dieser Zeit *ab*genommen von 103,46 c.c. auf 100,89 das ist um 2,57 c.c. Im Luftgefässe (N° 1) hat der Inhalt *zu*genommen um 1,36 c.c. (von 99,34 auf 100,70). Hieraus geht unzweifelhaft hervor, dass mindestens 1,36 c.c. H_2S die hier 3,1415 qcm grosse Membran passirt haben müsse. Da aber auch ein entsprechender Anteil H_2S durch die Schliffe von N° 1 entwichen ist, so ist dieser Betrag zu niedrig gegriffen; sobald sich ferner zeigen wird, dass in 24 Stunden durch ebensolche Membran etwa 0,66 c.c. Luft diffundiren, ist die Menge H_2S um ebenso viel grösser (also auf rund 2 c.c.) anzusetzen, denn alsdann ist an die Stelle der aus dem Luftgefässe (N° 1) in das Gefäss N° 2 (in die H_2S-Atmosphäre) übergetretene Luft ebenso viel H_2S getreten. Es verhält sich also die Menge des durch die Membran übergetretenen H_2S zu der eben dort passirten Luft etwa wie $2 : 0,66 = 3 : 1$. Alsdann ist der Verlust im Gefässe N° 2 nicht nur 2,57 c.c., sondern da hier durch die Membran 0,6 Luft und durch die Schliffe auch Luft hereingekommen sein muss, so ist dieser Verlust an H_2S als um ebenso viel grösser zu bezeichnen.

Betrachten wir jetzt in Tabelle III den weiteren Gang der Volumensänderung in beiden Gläsern während weiterer 2 Mal 24 Stunden, so sehen wir, dass in dem Gefässe N° 2 (H_2S) der Inhalt auch fernerhin sich um 2,5 resp. 3,0 c.c. pro Tag vermindert — dass also aus dem noch reichen Vorrate (ca 100 c.c.) H_2S durch die Membran hindurch und durch die Schliffe entweicht. Aber im Gefäss N° 1 (Luft) — und dies ist auch in anderen Versuchsreihen zu Tage getreten —, *sinkt* nunmehr das Volumen,



während es in den ersten 24 Stunden gestiegen war. Es entweicht also aus dem nunmehr an H_2S reich gewordenen Luftgefässe mehr H_2S nach aussen und mehr Luft durch die Membran als H_2S aus dem verarmenden Vorrate im Gefäss N° 2 eintritt. Die folgende Tabelle, IV, gibt eine andere Versuchsreihe, die mit 2 anderen Gefässen angestellt wurde.

TABELLE IV.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss N° 3 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 4 c.c.
0	98,295	104,70
17	99,33	102,65
42	96,34	101,65

Auch hier die gleiche Erscheinung. Aus dem H_2S-Gefässe entweicht H_2S. Das Volumen des Luftgefässes nimmt in den ersten 24 Stunden zu, offenbar weil mehr H_2S eintritt als Luft austritt. Dann aber nimmt das Volumen ab, weil jetzt mehr H_2S entweicht und Luft durch die Membran austritt, als H_2S eintritt.

Legen wir jetzt der Betrachtung von Tabelle III und IV die durch Wägung sicher gestellte Thatsache zu Grunde, dass durch unsere (stets aus gleichem Materiale in gleicher Weise hergestellten) Membranen pro qcm, in 24 Stunden (mindestens) 1,9 c.c. H_2S hindurchpassiren, falls jenseits sich ein H_2S-Vacuum befindet.

Da die Fehler, wie wir sahen, soweit sie dadurch bedingt sind, dass der H_2S durch die Schliffe hindurch ausbricht, in der ersten 24 Stunden vernachlässigt werden können, dagegen nach mehr als 24 Stunden immer grösser werden, sodass sogar das Volum im Luftgefässe (N° 1, resp. N° 3) trotz des Eintritts neuer Mengen H_2S nicht mehr zunimmt, sondern abnimmt, — so empfiehlt es sich hauptsächlich die Zahlen der ersten 24 Stunden zu benutzen. Aus später mitzuteilenden Erfahrungen wird sich ferner ergeben, das bei unserer Einrichtung die Gase (in 24 Stunden) in etwa doppelt so grosser Menge hindurchdiffundiren, wenn es gelingt auf der anderen Seite ihren Partiardruck auf o zu erhalten (wenn man sie stets sofort drüben verschwinden lässt) als wenn sie jenseits sich anhäufen.

Wir können daher annehmen, dass etwa die Hälfte der erwähnten 1,9 c.c. = 0,95 c.c. H_2S pro qcm im Versuche der Tabelle III und IV in 24 Stunden passirt sind. Das würde bei unseren Membranen, die im Systeme der Gefässe 1 und 2, sowie an Gefäss 3 und 4 den Flächeninhalt von 3,14 15 qcm haben, in 24 Stunden einen Uebergang von etwa 2,985 c.c. H_2S bedeuten. Nun hat sich in Tabelle III der Inhalt des (H_2S-) Gefässes

N° 2 in dieser Zeit nur um 2,57 c.c. vermindert; ausserdem ist aber noch ein Theil H_2S auch schon in dieser Zeit durch die Schliffe des (H_2S-) Gefässes N° 2 entwichen : es muss also weit mehr als (2,985 minus 2,57 =) 0,415 Luft in das H_2S-Gefässe (N° 2) eingetreten sein; es bliebe also noch Raum für die 2/3 bis 1 c.c. betragende Luftmenge, deren Diffusion durch die Membran wie bereits angedeutet aus anderen Versuchen sich ergeben wird.

Dieses Beispiel möge genügen um zu zeigen, eine wie beträchtliche Fehlerquelle in der Durchlässigkeit der Schliffschmiere gegeben ist, sobald im Glasgefässe nicht Luft, sondern ein diffusibles Gasgemenge oder einzelnes Gas enthalten ist. Aber was verschlägt dies?! Das ist ja das Experiment, das wir gerade anstellen wollten : Wir wollten ja ermitteln ob und in welchem Maasse die Gase durch Fette hindurchdiffundiren, d. h. sich zunächst in Fett lösen, in ihm sich verbreiten und auf der anderen Seite der Fettschicht in Diffusionsverkehr mit der angelagerten Atmosphäre treten, und wir wollten ja erfahren, ob sich die verschiedenen Gase hierin verschieden verhalten; freilich sollte man meinen : alles dieses hätte ja durch einfache Löslichkeits- (Absorptions-) Versuche z. B. mit Lanolin ermittelt werden können. Für die flüssigen und festen Substanzen hatte ich s. Z. (l. c.) diesen Weg thatsächlich benutzt. Aber gerade für Gase schien die Benutzung der Diffusion, des Durchtritts der Gase durch eine die Epidermis vorstellende Cholesterinfettgetränkte Membran anschaulicher, überzeugender. Ob z. B. aus dem Capillarblute der Haut Kohlensäure durch die Epidermis hindurch zur umgebenden Luft (CO_2-Vacuum), — ob Schwefelwasserstoff oder Kohlensäure aus der umgebenden Luftraume oder Badewasser durch die Epidermis zu den Nervenendigungen und zum Blute gelangen können, sind Fragen die anschaulicher durch Benutzung einer der Epidermis analog gearteten Diffusionsmembran als durch Bestimmungen der Lösungsvermögens des die Membran durchtränkenden Fettes zu Erörterung gelangen. Ueberdies wird sich zeigen, dass Lanolinlöslichkeit und Diffusionsgrösse, auf die es in dieser Frage doch hauptsächlich ankommt, durchaus nicht Identitäten sind.

B. — Die Resultate der Versuche im Einzelnen.

1. Schwefelwasserstoff gegen Luft.

Die in Tabelle III und IV gegebenen Zahlen gestatten nach dem was soeben erörtert wurde ohne weiteres folgende Schlüsse : H_2S geht sowohl durch die Schliffschmiere als durch unsere Lanolin-getränkten Membranen reichlich hindurch; es wurden an ein Vacuum ca 2 c.c. pro

qcm in 24 Stunden abgegeben. Dass Luft in umgekehrter Richtung in das H_2S-Gefäss hineindiffundire, ist zwar erwähnt aber von uns noch nicht nachgewiesen. Zweifellos bewiesen ist schon, dass Luft wenn überhaupt jedenfalls weniger diffusibel als H_2S ist, denn dies geht aus dem Substanzverluste des Gesammtsystems hervor.

Die folgende Tabelle, V, gibt einen Versuch, in welchem H_2S aus Gefäss N° 2 in das mit Luft gefüllte Gefäss N° 1 zu diffundiren hatte, in welchem aber ausser Luft noch 10 c.c. Bleiacetatlösung sich befand.

TABELLE V.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft + 10 c.c. Bleiacetat-Lösung) Gefäss N° 1 c.c.	(H_2S) Gefäss N° 2 c.c.
0	91,054	102,98
17	90,434	102,28
42	88,156	99,715
63	86,96	96,92

Wie man sieht hat sich das Volumen der « Luft » im Gefässe N° 1 in den ersten 17 Stunden um 0,62 c.c., in weiterem Fortgange des Versuches in 63 Stunden um *4,094* c.c. vermindert. Es sind also 4 c.c. Luft aus dem Gefässe N° 1 verschwunden. Unsere Tabelle I hat uns gelehrt, dass Luft aus dem Gefässe nie nach der äusseren Luft hin entweicht, sie kann also hier nur nach der H_2S-Atmosphäre hin, d. h. durch die Membran hindurch, gegangen sein.

Die Summe der beiden Volumina im Beginne des Versuchs war (91,054 + 102,98 c.c. =) *194,034 c.c.;* nach 63 Stunden beträgt die Summe der Volumina im Gefäss 1 und 2 nur noch (86,96 + 96,92 =) *183,88 c.c.* Es sind also verschwunden an Volumen (194,034 — 183,88 =) *10,154 c.c.* Da aber H_2S auch durch die Schliffschmiere des Gefässes N° 2 verschwunden, also doch auch Luft von aussen hereindiffundirt ist, so ist genau so viel mehr H_2S hinausgedrungen als in N° 2 Luft vorhanden ist, die nicht aus Gefäss N° 1, sondern von aussen hereingedrungen ist. Es ist also wesentlich mehr als 10 c.c. an H_2S aus Gefäss N° 2 entwichen und zum Teil nach aussen entwischt zum Teil in der Bleilösung verhaftet. Sonach verhält sich die Menge der diffundirten Luft zu der Menge des diffundirten H_2S wie $4 : > 10 = 1 : > 2,5$ (weiter oben hatten wir vorläufig das Verhältnis von *ungefähr* 1 : 3 abgeleitet). Es ergibt sich auf diese Weise, dass H_2S wesentlich mehr als 2 1/2 Mal so leicht durch die Membran diffundirt als « Luft » (wobei etwaige Ungleichheiten in der Diffusibilität von O und N vorläufig beiseite gelassen werden). Und dies

ist immerhin ein interessantes positives Ergebnis. Aber da die Menge der in das H_2S-Gefäss von aussen eingedrungene Luft unbekannt bleibt (eine nachträgliche gasanalytische Untersuchung der in unseren Gefässen vorhandenen Gasgemenge ist der Construction des Apparates nach unausführbar), so ist hier die wahre Grösse der diffundirten H_2S-Menge ebenso unbekannt, d. h. es ist nur der *Mindestwert* bekannt. Sicher ist aber die durch die Membran gegangene « Luft »- Menge. Ueber die Zeitverhältnisse des Durchganges ist nun folgendes zu sagen : Die Lanolinschicht, welche von den Gasen zu durchsetzen ist, hat eine gewisse Dicke. Wenn ein Gas neu an die eine Fläche der Membran herantritt, so dürfte es eine gewisse Zeit z. B. a Stunden dauern bis sich die Lanolinschicht in ihrer ganzen Dicke, bis sich also dieser Cylinder in seiner ganzen Länge mit jenem Gase überhaupt imprägnirt hat; dann dauert es wieder eine Zeit z. B. b Stunden, bis völlige Sättigung eingetreten ist. Es wird also a Stunden dauern, bis überhaupt von dem Gase etwas in das andere Gefäss übertreten kann, und a + b Stunden bis das Maximum des Diffusionsvorganges erreicht ist. Die spätere Abnahme und der finale Stillstand nach erfolgtem Ausgleiche war schon weiter oben besprochen. Würde man nun aus den gefundenen Zahlen berechnen wollen, wie viel *pro Stunde* übergetreten ist, so erhielte die *erste* Stunde des Versuchs eine Zahl, die viel grösser ist als ihr zukommt. Es sind in *diesem* Sinne in Tabelle V in den ersten 17 Stunden *pro Stunde* übergetreten 0,0364 c.c. Luft; in den folgenden 25 Stunden durchschnittlich 0,0908, in den alsdann folgenden 21 Stunden durchschnittlich nur noch 0,0570 c.c. pro Stunde. Dies giebt pro qcm die Werte von resp. 0,0116, 0,0288 und 0,018 c.c. Meine früher erwähnte durch Wägung (Schwefelblei) angestellte H_2S-Bestimmung war nach 20 stündiger Diffusion vorgenommen worden und hatte 4,13 c.c. H_2S ergeben, für eine Membran von 2,44 qcm; dort war noch bis nach 30 Minuten die vorgelegte Bleilösung durchaus wasserhell, farblos, und zeigte keine Spur von Schwefelblei. Von da an fing das spähende Auge erst an, auf der Gefässwandung etwas wie einen « Hauch » zu entdecken. Erst nach 7 Stunden waren « deutliche Spuren » Schwefelblei erkennbar und erst nach 7 1/2 Stunden war « Niederschlag » sichtbar. Wollen wir also den in « 20 Stunden » (in Wirklichkeit doch erst von der 8ten bis 20ten Stunde) in grösserer Mengen übergetretenen H_2S, nämlich 4,3 c.c. pro 2,43 qcm = 1,9 c.c. pro qcm mit der in « 17 Stunden » (in Wirklichkeit vielleicht nur von der 9ten bis zur 18ten Stunde) übergetretene Luftmenge 0,62 c.c. pro 3,415 qcm = 0,2 c.c. pro qcm vergleichen, so müssen wir für die fehlenden 3 Stunden die übergetretene Menge sehr

vorsichtig interpoliren. Ja es wäre wünschenswert überhaupt die Vergleichung erst in dem Momente zu beginnen, da beide Diffusionsströme ihr Maximum erreicht haben. Da uns hierfür aber das Material nicht ganz zur Verfügung steht, so müssen wir eben interpoliren. Hierzu eignen sich folgende als sicher vorliegende Thatsachen. Die wirkliche « Ausfällung » des Schwefelbleis erfolgte erst von der achten bis neunten Stunde an. Es ist also die H_2S-Menge nicht für 20 sondern thatsächlich nur für 11—12 Stunden zu rechnen, und für Luft haben wir pro Stunde von den oben erwähnten Werten den maximalen aus der *zweiten* Periode der Tabelle V (18te—42te Stunde) gefundenen, von 0,0288 c.c. pro qcm und Stunde zu wählen. Dann können wir mit dem minimalsten Fehler die beiden Stundenmittel für H_2S und Luft mit einander vergleichen. Wir haben dann pro Stunde und qcm für H_2S : *0,15—0,17 c.c.* dagegen für *Luft : 0,0288 c.c.* Hierbei ist nicht zu vergessen, dass H_2S gegen ein relatives Vacuum diffundirte, dagegen die Luft sich auf der anderen Seite anhäufte. Unter dieser Verschiedenheit der Bedingungen verhält sich also die diffundirte Menge Luft zu der des H_2S wie *1 : 5,57*. Wie schon erwähnt und wie wir noch sehen werden, diffundirt ein und dasselbe Gas — speciell H_2S — in der uns interessirenden Periode des Versuches annähernd doppelt so schnell, wenn es auf der anderen Seite sofort verschwindet, als wenn es sich drüben anhäuft. Im Falle der Anhäufung des H_2S würde sich das Verhältnis zwischen Luft und H_2S annähernd auf 1 : 2,78 einstellen, was wie man sieht mit den oben anderweitig ermittelten Verhältnisse von einerseits etwa 1 : 3 andererseits 1 : $>$ 2,5 in bester Uebereinstimmung sich befindet.

2. STICKSTOFF UND SAUERSTOFF.

Dass « Luft » durch unsere Membran in bescheidenem Masse diffundirt, haben wir constatirt. Zum mindesten muss also einer der beiden Luftbestandteile hindurchtreten. Der Versuch mit Stickstoff in dem einen und Sauerstoff in dem anderen Gefässe musste unmittelbar ergeben, wie sich die Diffusibilität des O zu der des N verhält. Diffundirten sie verschieden, so musste auf der Seite des minder diffusiblen Gases das Volumen resp. das Manometer steigen und auf der anderen Seite fallen. Ein Unterschied zeigte sich aber, wenigstens bis zu 48 Stunden nicht (1).

(1) Der O wurde entwickelt, indem man Kaliumchlorat in eisernem Rohre erhitzte. Der N wurd aus einer Lösung von je einem Gewichtsteile Salmiak, Kaliumnitrat und Kaliumbichromat in 3 Teilen Wasser entwickelt; das Gas wurde dann durch lange, mit alkalischer Pyrogallol-Lösung gefüllte Röhren geleitet und über Phosphor auf völliges Freisein von Sauerstoff geprüft.



Später blieb in dem einen Versuche allerdings der N ein klein wenig, in einem anderen Versuche erheblicher zurück. Indess ist dies in so später Zeit verdächtig. Ich möchte daher nur sagen, es scheint der O etwas leichter hindurchzudringen als der N. Das Umgekehrte findet bestimmt nicht statt. Die annährende Gleichheit der Diffusibililät von N und O gibt uns die Möglichkeit den Unterschied zu controlliren, den es macht je nachdem von zwei solchen gleich diffusiblen Gasen das eine auf der anderen Seite verschwindet (absorbirt wird) und das andere sich auf der entgegengesetzten Seite anhäuft. Von dem Gefäss N° 1 und N° 2 wird ersteres mit 10 c.c. einer concentrirten alkalischen Pyrogallollösung beschickt und mit Stickstoff angefüllt, während letzteres mit Sauerstoff gefüllt wird. Die Tabelle VI zeigt die beobachteten Volumensänderungen.

TABELLE VI.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(N + alkal. Pyrogallol-Lösung) Gefäss N° 1 c.c.	(O) Gefäss N° 2 c.c.
0	90,81	104,51
23	89,82	102,87
48	90,56	103,84
72	90,32	103,67

Ein Blick auf die Tabelle genügt um nur die Resultate der ersten 23 Stunden und auch diese nur als mit grosser Vorsicht verwertbar zu erkenhen. Verlangt doch die O-Absorption durch alkalische Pyrogallol-Lösung energisches Umschütteln, während dies der Apparat nicht erlaubt, da die Volumsmessung Dichthalten des Apparats zur Voraussetzung hat. Zu Beginn des Versuches enthielten beide Gefässe (N° 1 und N° 2) zusammen (90,81 + 104,51 =) *195,32 c.c.* Gas. Nach 23 Stunden waren in beiden zusammen nur noch (89,82 + 102,87 =) *192,96 c.c.* Es waren also verschwunden *2,63 c.c.*, die nur absorbirten Sauerstoff sein können, welcher vom Pyrogallol, nach seinem Durchtritt durch die Membran, absorbirt worden ist. In Gefäss N° 1 (Stickstoff) waren zu Beginn 90,81, nach 23 Stunden noch 89,82 c.c. enthalten, die beide Male nur Stickstoff sein können; est ist also gerade ein c.c. (genauer 0,99) Stickstoff aus N° 1 verschwunden. In Gefäss N° 2 (Sauerstoff) hat das Volumen sich von 104,51 auf 102,87, d. h. ist um *1,64 c.c.* vermindert. Da aber, wie wir gesehen haben an Sauerstoff 2,63 c.c. von hier aus verschwunden sind, so muss 1 c.c. (0,99) N oder sonstiger Ersatz hereingekommen sein. (Wie weit hier die Schliffschmiere und die äussere Luft mitbeteiligt sind, kann um so mehr beiseite gelassen werden, als überhaupt für die ersten 24 Stunden

diese Fehlerquelle vernachlässigt werden darf). Dann ist also durch die Membran hindurch in 23 Stunden gegen ein Vacuum Sauerstoff im Betrage von 2,63 und Stickstoff, der an sich ungefähr ebenso diffunsibel wie Sauerstoff ist, der aber hier auf der anderen Seite nicht absorbirt wurde, zu 1,0 c.c. passirt. Es verhalten sich also in Folge des einseitigen Vacuums die diffundirten Mengen der sonst annähernd gleich diffusibeln Gase wie *1 : 2,63,* d. h. gegen ein Vacuum diffundirt ein Gas hier mehr dann doppelt so schnell als ohne Vacuum. In einem anderen Versuche bekam ich nach 76 Stunden das Verhältnis von 1 : 2,22 c.c. Dieses über das Doppelte hinausgehende Verhältniss, obwohl doch vermutlich die Pyrogallol-Lösung ihre Schuldigkeit nicht voll gethan haben wird, spricht auch dafür, dass Sauerstoff etwas besser durch Lanolin diffundire als Stickstoff, denn sonst geht in dieser Periode nicht mehr als das Doppelte des sonstigen in das Vacuum.

Wir können an Tabelle VI unseren früheren Befund bezüglich der Diffusion von Luft gegen H_2S controlliren : unsere Membran war hier (Tabelle VI) 3,1415 qcm gross; durch den qcm passirten also 2,63 : 3,1415 = *0,837 c.c.* Sauerstoff und 0,99 : 2,1415 = *0,315 c.c.* Stickstoff. Da hier nur der Stickstoff wie es in Tabelle V für die Luft gilt, unter Anhäufung also nicht gegen ein Vacuum diffundirte, so betrachten wir nur letzteren. Ausserdem müssen wir etwa die ersten 9—10 Stunden für die Imprägnation des Lanolins mit dem Gase rechnen (s. weiter oben). Es sind also innerhalb des Maximums der Diffusion diese 0,315 c.c. pro qcm etwa in 11 Stunden passirt, was pro Stunde *0,029 c.c.* beträgt.

Dort hatten wir für die dem Stickstoff an Diffusibilität — wie wir sahen — gleichwertige Luft (s. S. 145) den Wert *0,0288 c.c.* pro Stunde und qcm direct gefunden. Diese (zufällig besonders gute) Uebereinstimmung ist ein Zeichen der Berechtigung aller unserer bisherigen Erwägungen.

Wir wollen jetzt zu unserer Tabelle VI zurückkehren. Nach 23 Stunden waren nur noch 192,69 c c. im ganzen System vorhanden. Nach 48 Stunden war der Inhalt auf 194,40 also um 1,71 c.c. gewachsen; nehmen wir selbst an, dass die Pyrogallol-Lösung gar keinen O mehr absorbirte, so ist doch zum mindesten (d. h. wesentlich mehr als) 1,71 c.c. Luft durch die Schliffschmiere eingedrungen; bei dieser Häufung der Versuchsfehler lohnt es nicht mehr die Zahlen in ihrer Bedeutung weiter zu verfolgen und abschätzen zu wollen.

3. Kohlensäure und Luft.

Wenn das eine der beiden Gefässe mit Baryt-Lösung beschickt und mit Luft gefüllt, das andere reine CO_2 enthält (1), so ist trotz wiederholten Schüttelns bis nach 3 Stunden noch keine Spur von Trübung im Barytwasser. Erst dann erscheint an der Gefässwandung, zumal am Rande des Flüssigkeitsspiegels nach und nach ein Hauch und entwickelt sich zur « Trübung ». Auch nach 7—8 Stunden ist noch kein deutliche « Niederschlag » vorhanden. Es diffundirt also CO_2 deutlich langsamer als H_2S. Am besten zeigt wohl Tabelle VII die Diffusibilität der CO_2 im Vergleiche zu der der Luft. Hier diffundirt die CO_2 ohne auf der anderen Seite absorbirt zu werden.

TABELLE VII.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss No 1 c.c.	(CO_2) Gefäss No 2 c.c.
0	100,75	103,48
17	101,215	102,855
41	101,29	101,93
65	101,61	101,145

Wie man sieht ist die Summe der Volumina No 1 und No 2 von 204,23 in 17 Stunden auf 204,07, in 41 Stunden auf 203,22, in 65 Stunden auf 202,755, im Ganzen um rund 1,5 c.c. gefallen, obwohl keine absorbirende Flüssigkeit im System vorhanden ist. Nach den vorangegangenen ausführlichen Erörterungen bedarf es keiner genaueren Ableitung dieses Deficits : CO_2 ist in den ersten 17 Stunden so gut wie gar nicht, in 65 Stunden im Betrage von über 1,5 c.c. durch die Schliffschmiere nach aussen diffundirt und eine entsprechende kleinere Quantität Luft ist zum Eintausch dagegen hereindiffundirt.

Sieht man sich in Tabelle VII die Zahlen der CO_2 (rechts) an, so bemerkt man eine schnellere Volumensabnahme hier als im Gesammtsysteme : das Volumen vermindert sich rechts von 103,48 auf 101,145, also um 2,335 c.c. : es entweicht also die CO_2 aus dem Gefässe No 2 um weit mehr als um 2,335 c.c. (Lufteintritt). Von diesem Betrage sind (über) 1,475 durch die Schliffschmiere *auf beiden Seiten* enteilt, ein Teil also nachdem er durch die Membran hindurch in das (Luft-) Gefäss No 1 übergetreten war. Der Rest der oben erwähnten, den Betrag von 2,335 c.c. weit übersteigenden CO_2-Menge befindet sich, nachdem er die Membran passirt hat, im

(1) Die CO_2 wurde durch Einwirkung von HCl auf Marmor gewonnen, durch Wasser, oder eine Natriumbicarbonat-Lösung geleitet.

Gefäss N° 1; aber da wie wir wissen, aus Gefäss N° 1 auch Luft im Betrage von 0,028 pro qcm und Stunde durch die Membran hindurch in das CO_2-Gefäss diffundirt ist, so ist ausserdem noch ebenso viel CO_2 durch diese hindurch von N° 2 nach N° 1 gewandert.

In der weiter oben ausgeführten Weise berechnen sich die in den 24 Stunden zwischen der zweiten Ablesung (nach 17 Stunden) und der dritten Ablesung (41 Stunden) *durch die Membran hindurch* übergetretenen Luft- und Kohlensäuremengen wie folgt :

Luft : 24 mal 0,028 = 0,672 c.c.

CO_2 : 1) Ersatz dieses ebengenannten Volumens von 0,672, um welches das Volumen im (Luftgefäss) N° 1 de facto nicht gesunken ist, das also durch CO_2 ersetzt sein muss; 2) der Betrag, um den das Volumen im Gefäss N° 1 sogar noch zu steigen *vermochte*. Wie hoch dies ist, ergibt sich aus der Volumenssteigerung im (Luft-) Gefäss N° 1. Im Beginne 100,75 sind nach 17 Stunden 101,215, also rund ein halber c.c. mehr in ihm enthalten. Da aber, wie gezeigt, in den ersten 8 Stunden keine messbaren CO_2-Mengen das Lanolin verlassen, sondern diese Zeit nur zur Imprägnirung der Lanolinschicht verbraucht wird, so kommen für diesen Betrag von 0,5 c.c. CO_2 nur höchstens 9 Stunden in Frage, was für 24 Stunden mindestens 1,333 c.c. CO_2 bedeuten würde. Diese sind von der 3,1415 qcm grossen Membran geliefert, was pro qcm ziemlich genau 0,4 c.c. resp. pro Stunde und qcm 0,017 c.c. ergibt. Zu diesen 0,017 CO_2 hat man aber (s. oben) noch 0,028 zu addiren = 0,045 c.c. Es verhält sich also die durchtretende *Luftmenge* zu der der CO_2 = 0,017 : 0,045 = *1 : 2,6*.

Wenn die CO_2 in ein Vacuum diffundiren kann, d. h. wenn sie auf der anderen Seite durch (Kali-) Lauge aufgenommen (absorbirt) wird, geht der Uebertritt der CO_2 entsprechend lebhafter vor sich. Im folgenden Versuche, Tabelle VIII, diffundirt CO_2 gegen O. In dem Sauerstoff-gefüllten Gefässe N° 2 sind 10 c.c. Kalilauge.

TABELLE VIII.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(CO_2) Gefäss N° 1 c.c.	(O + 10 c.c. Kalilauge) Gefäss N° 2 c.c.
0	100,46	94,71
47	98,42	94,07
96	94,38	93,11

In diesem Versuche ist die Dicke der Membran nicht controllirt worden. Vermutlich ist die Lanolinschicht zufällig etwas dicker geraten (s. oben). Der Diffusionsvorgang ist, wie man sieht, hier etwas langsamer

als sonst. In 47 Stunden haben nicht mehr als etwa 0,7 c.c. Sauerstoff die Membran passirt. Man sieht nun, dass während in N° 2 nur 0,7 c.c. Sauerstoff verschwunden d. h. nach N° 1 hinübergegangen sind, drüben (in N° 1) das Volumen um 2 c.c. abgenommen hat. Da von den jetzt hier vorhandenen 98,42 c.c. 0,7 c c. herüberdiffundirter O sind, so sind *2,7* c.c. CO_2 durch die Membran gegangen und von der Kalilauge absorbirt worden, wie sich auch dadurch nachweisen lässt, dass die Summe der Volumina von N° 1 und N° 2 (100,64 + 94,71 =) *195,17 c.c.* nach 47 Stunden auf (98,42 + 94,07 =) 192,49 c.c. gesunken ist, also mindestens *2,68* CO_2 verschwunden sein muss. Es verhält sich also die übergetretene Sauerstoffmenge zu der ins Vacuum übergegangene CO_2 wie 0,7 : 2,68 d. i. fast wie *1 : 4*.

Berechnet man in gleicher Weise diese Dinge für die (Tabelle VIII) nach 96 Stunden gefundenen Werte, so sind 7,68 c.c CO_2 gegen 1,60 c.c. O diffundirt. Dies ist : O : CO_2 im Verhältniss von *1 : 4,8*. Es ist also auch hier die Verhältniszahl beim Vorhandensein eines Vacuums die doppelte von der bei freiem Austausche beobachteten (s. oben) *1 : 2,6*.

4. H_2S GEGEN CO_2 DIFFUNDIREND.

In der Reihe der H_2S-Versuche hatten wir das Resultat ermittelt, dass H_2S gegen ein Vacuum etwa 5,6 Mal so energisch diffundire als dies Luft in ein anderes Gasvolumen hinein vollzieht. In der Reihe der CO_2-Versuche hatten wir dasselbe Verhältniss zwischen CO_2 und Luft mit 4,8 (gegen Luft = 1) gefunden. Es geht hieraus indirect hervor, das H_2S nicht unerheblich besser als CO_2 durch unsere Lanolin-getränkte Membran diffundire. Schon um der Controlle willen verlohnte es sich, dieses abgeleitete Ergebniss direct zu verificiren. Wenn unsere bisherigen Resultate und Erwägungen richtig waren, so war für einen directe Diffusionsversuch zwischem H_2S und CO_2 folgendes vorherzusagen : 1° die Grösse der *Summe* der beiderseitigen Gasvolumina würde bald abnehmen wegen Diffusion der Gase durch die Schliffschmiere hindurch; 2° wegen der stärkeren Flüchtigkeit des H_2S müsste diese Abnahme auf der H_2S-Seite grösser als auf der CO_2-Seite sein; 3° es könnte ev. nach etwa 24 Stunden ein Zeitpunkt abgepasst werden, da durch die Membran, wegen der grösseren Diffundirfähigheit des H_2S, mehr H_2S ins CO_2-Gefäss als CO_2, in umgekehrter Richtung, ins H_2S-Gefäss gewandert wäre und wo wegen der Länge der Schliffschmiere-Strecken und wegen ihrer geringen Querschnitte noch so wenig H_2S (und CO_2) in die äussere Atmosphäre entwichen (und Luft eingedrungen) wäre, dass im CO_2-Gefässe das Volumen sogar zugenommen hätte.



TABELLE IX.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(CO_2) Gefäss No 1 c.c.	(H_2S) Gefäss No 2 c.c.
0	99,41	102,87
22	100,33	101,27
47	98,28	99,72
70	98,10	98,26

Die Tabelle IX giebt die Resultate des Diffusionsverkehrs zwischen CO_2 und H_2S. In überraschender Weise bestätigt sie unsere bisherigen Befunde.

Nach 22 Stunden ist das Volumen des Gefässes No 1 (CO_2) von 99,41 auf 100,33 c.c. d. i. um *0,92 c.c. gestiegen,* während das des H_2S-Gefässes (No 2) um *1,60 c.c.* sich *vermindert* hat. Die Differenz dieser beiden Werte — *0,68* — ist der Betrag beiderseits entwichenen Gases.

Nach 47 Stunden sind im Ganzen aus beiden Gefässen zusammen 4,28 c.c., nach 70 Stunden weitere 1,54 c.c. Gas entwichen; jetzt aber treffen diese Verluste auch das Gefäss No 1 (das ursprünglich nur CO_2 enthielt), aus welchem wegen der Länge der Zeit CO_2, namentlich aber auch eingewanderter (durch die Membran gedrungener) H_2S durch die Schliffschmiere entwichen ist (und Luft von aussen eingedrungen). Es ist somit direct sicher gestellt, dass der H_2S deutlich diffusibler ist als die CO_2. Nach unseren früheren Versuchen verhalten sich die Zahlen etwa wie 4,8 : 5,6 d. i. ungefähr wie 1 : 1,2. Indess sind diese Zahlen Versuchen entnommen, in welchen beide Gase angeblich gegen ein Vacuum diffundirten, das — wie hervorgehoben wurde — wohl für die CO_2 wirklich hergestellt werden konnte : sie wurde von Kalilauge absorbirt; dagegen musste die Absorption des H_2S durch Bleiacetat-Lösung als unvollständig bezeichnet werden. Im vorliegenden Versuche (Tabelle IX) diffundiren beide gegen einander frei, ohne Absorption. Die (in der mehrfach besprochenen Weise) vorgenommene Ausrechnung der Diffusionsgrösse der beiden Gase ergibt, wenn man die früher für die freie Diffusion der Kohlensäure ermittelte Zahl zu Grunde legt, folgendes Verhältniss :

$H_2S : CO_2 = 1,44 : 1$. Legt man aber dieser Rechnung die früher für H_2S ermittelte, aber wie besprochen von grösseren Fehlerquellen behaftete Zahl zu Grunde, so erhält man 1,35 : 1. Es muss daher das Verhältniss 1,44 : 1 als das richtigere sowohl der eben genannten Zahl (1,35) als auch der oben erwähnten früheren Zahl (1,2) gegenüber betrachtet werden.

5. Kohlenoxyd.

Ein Versuch, in welchem Kohlenoxyd (1) gegen Luft diffundirte, ergab erst nach 80 Stunden einen so geringen Vorsprung des CO's dass ich kaum ernstlich zu behaupten wage : CO ist eine Kleinigkeit diffusibler als Luft. Nach 23 Stunden war noch kein Unterschied bemerkbar. Der Versuch das CO durch Blut zum Verschwinden zu bringen missglückte und ergab dieselben Diffusionszahlen wie der Versuch, in dem ein Vacuum herzustellen nicht versucht war. Die bekannten anderen Methoden CO einzufangen, waren wegen der Säuredämpfe, Ammoniak u. s. w., für unsere Versuche nicht zulässig. Jedenfalls ist das CO ebenso wie Luft wenig löslich in Cholesterinfett und zum Diffundiren durch unsere Membran und durch die Epidermis hindurch wenig geeignet.

6. Wasserstoff gegen Luft.

Beim Austausch von Wasserstoff gegen Luft gestalteten sich die Gasvolumina wie folgt :

TABELLE X.

Stunden seit Beginn des Versuchs	(Luft) Gefäss N° 1 c.c.	(H) Gefäss N° 2 c.c.
0	99,77	103,15
21	100,10	102,81
44	100,12	102,44
69	100,16	102,08

Wie stets bisher, wenn ein diffusibleres Gas gegen ein minder diffusibleres gestellt war, sehen wir auch hier, zumal in den ersten 24 Stunden das Volumen auf der Seite des ersteren (hier : H) *ab*-, und auf der Seite des anderen (hier : Luft) *zu*nehmen. In dem Gefässe N° 1 (Luft) hat das Volumen um 0,33 c.c. zugenommen : dieser Zuwachs kann nur H sein; ausserdem ist aber noch Luft im Betrage von ca 2/3 c.c. durch die Membran zum H übergegangen und diese muss in N° 1 durch H ersetzt sein, es ist also genau 1,0 c.c. H durch die Membran gegangen, gegen 0,62 c.c. Luft d. i. 1 : 1,6.

Addirt man ferner die Gasvolumina beider Seiten, so erkennt man, dass das Gesammtvolumen von (99,77 + 103,15 =) *202,92 c.c.* ganz allmählich schliesslich auf (100,16 + 102,08 =) *202,24 c.c.* sinkt, was also bedeutet, dass schliesslich in 69 Stunden an H nicht bloss 0,68 c.c. durch

(1) Das Kohlenoxyd wurde durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Oxalsäure gewonnen, die gleichzeitig gebildeten CO_2 durch Kalilauge absorbirt.



die Schliffsmiere entwichen ist, sondern auch noch soviel H als Luft dagegen eingetauscht worden ist, und dass wesentlich weniger Luft von aussen durch die Schmiere hindurch eingedrungen als H ausgebrochen ist. Da sich Luft und H, wie wir sahen, im Verhältnis von 1 : 1,6 austauschen, so ist der durch die Schmiere hindurch entwichene Anteil des H von 0,68 c.c. durch 0,43 c.c. Luft ersetzt, also ist auch wieder noch des weiteren mehr als 0,43 c.c. H entwichen, es ist also an H über 1,1 c.c. entwichen (diese 0,43 c.c. H sind wieder durch 0,26 c.c. Luft ausgetauscht u. s. w., also ist auch mehr als 1,36 c.c. H entwichen u. s. w.). Es ist bemerkenswert, dass nach 21 Stunden das Gesammtvolumen N° 1 und 2 (100,10 + 102,81 =) *202,91 c.c.* noch genau dasselbe wie zu Beginn (siehe oben = 202,92) geblieben ist : bei der Länge der Schmieren-Strecken und der Kleinheit ihres Querschnitts, sowie bei der (z. B. im Vergleich zu H_2S) geringen Grösse des diffundirenden H-Volumens ist dies leicht erklärlich.

C. — Discussion der bisherigen Ergebnisse.

Es läge nahe und mag vielleicht verführerisch sein die gefundenen Diffussionswerte der Gase auf die Verhältnisse der menschlichen Epidermis sofort anzuwenden. Unter Benutzung der Maasse unserer Hautoberfläche dem Leser vorzurechnen, wie die soeben gefundenen Zahlen der an ein relatives Vacuum abgebenenen Kohlensäure, und wie zumal das Verhältnis von aufgenommenem O zu abgegebener CO_2 thatsächlich in Einklang stehen mit dem beobachteten Verhältnisse der durch die « Haut » an die ebenfalls ein relatives Vacuum darstellende Atmosphäre übergebenen Kohlensäure- und aufgenommenen Sauerstoffmengen, — und auszumalen, welche Perspective sich für die Beurteilung des Badens in kohlensäurehaltigem Wasser oder in Schwefelwasserstoffthermen eröffnet, — wie etwa die durch die Epidermis eingedrungene CO_2 erregend auf die sensiblen Nervenendigungen einwirke, dieses und manches Andere ist ja wohl am Ende reizvoll ; dazu bedarf es aber einer besonderen Untersuchung, nicht jedoch kann dies die Aufgabe sein einer Arbeit, welche nichts anderes erstrebt, als die *Bedingungen* des Durchtritts der Gase durch die Epidermis in einer einzigen scharf begrenzten Richtung zu prüfen.

Wohl aber liegt es innerhalb der gesteckten Grenzen unserer Aufgabe die gewonnenen Resultate zu überblicken und uns Rechenschaft darüber zu geben, welche allgemein-physikalischen oder allgemein-chemischen Verhältnisse die Gesetzmässigkeit bei den beobachteten Unterschieden in der Fähigkeit der Gase durch Cholesteringetränkte Membranen hindurch-



zutreten in Frage kommen; allenfalls auch ob und welche allgemein-biologische Gesichtspunkte in Betracht kämen dafür, dass die Warmblüter durch Anpassung in ihrer Epidermis gerade ein solches Cholesterinfett zur Entwickelung gebracht haben.

Selbstverständlich ist, dass alle Gase, deren Lanolin-Durchtritt wir bei unseren Versuchen festgestellt haben *in Lanolin löslich* sind, d. h. von Lanolin absorbirt werden. Ebenso is selbstverständlich dass von zwei Gasen, — alles andere thatsächlich als völlig *gleich* vorausgesetzt, — das durch eine gegebene Lanolinschicht in der Zeiteinheit in grösserer Menge hindurchdiffundirende um ebenso viel mehr in Lanolin löslich sein muss. Die diffundirten Volumina sind also direct proportional dem Absorptionscoëfficienten. Denn von der jenseitigen, abgekehrten Endfläche (Querschnitte) des Lanolincylinders werden in das jenseitige Gasgemisch z. B. zweimal, dreimal u. s. w. soviel Gasmoleküle entweichen, wenn in diesem Querschnitte zweimal, dreimal u. s. w. so viele Moleküle anwesend sind.

Aber Lanolin-Löslichkeit allein entscheidet nicht. Ein anderer Factor liegt in der sonstigen Natur des Gases, nämlich in der *Beweglichkeit* seiner Moleküle. Je beweglicher ein Molekül ist, umso schneller wird es in dem Lanolincylinder seinen Weg zurücklegen. Von zwei gleich Lanolin-löslichen Gasen wird zwar in jedem Augenblicke in dem Lanolincylinder eine gleiche Zahl von Molekülen vorhanden sein, aber wegen des eiligeren Durchmarsches des einen wird das auf der anderen Seite in der Zeiteinheit enteilende Volumen um ebenso viel Male grösser sein, um wie viel Male das einzelne Molekül dieses Gases geschwinder ist als das einzelne Molekül des anderen. Nun sind bekanntlich die Gasmoleküle um so beweglicher je geringer ihr Gewicht, mit anderen Worten, je geringer die Dichte des Gases, je niedriger das Molekulargewicht des Gases ist. Und bekanntlich ist im Allgemeinen die Geschwindigkeit von Gasmolekeln umgekehrt proportional den Quadratwurzeln aus den Molekulargewichten zu erwarten. Aber doch wäre es unrichtig, wollte man es als *selbstverständlich* hinstellen, dass die durch das Lanolin diffundirten Gasvolumina sich umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten. Es ist aller Grund zur Zurückhaltung in dieser Beziehung vorhanden. Chemische Affinitäten schwächsten Grades zwischen dem Lanolin und dem einen oder dem anderen Gase, Verschiedenheit des Einflusses der Temperatur bei den einzelnen Gasen, bekannte und unbekannte Faktoren könnten in Betracht kommen und wesentliche Abweichungen von der vorausgesetzten Regel, ja geradezu Ausnahmen bedingen. Da über die Diffusionsgeschwindigkeit der Gase im Lanolin oder auch nur in anderen ähnlichen



Substanzen keine Messungen vorliegen, darf man, wenigstens zunächst, in dieser Beziehung über eine Vermutung nicht hinausgehen. Zur Begründung dieses Ausspruches sei in Kürze über die wenig zahlreichen Forschungsresultate berichtet, welche auf den hier in Betracht kommenden Gebiete bisher vorliegen.

FRANZ EXNER (1) hatte 1875 Seifenwasserlamellen (Seifenblasen) als Diffusionsmembran für Gase verwendet und auf diese Weise eine Membran von verschwindender Dicke zur Verfügung; daher kam hier weder für die Beobachtungen noch für die Rechnung die Zeit in Betracht welche die Vorgänge innerhalb der zu durchsetzenden Flüssigkeitsmembran in Anspruch nehmen. Deshalb erhielt FR. EXNER denn auch das geradezu zu erwartende Resultat: die sich austauschenden Volumina der durch eine Seifenblase getrennten Gase verhalten sich direct proportional ihrem Absorptionscoëfficienten und umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus ihren Dichten.

Wo es sich aber um eine trennende Membran — oder richtiger — Substanzschicht handelt, die eine grössere Mächtigkeit hat, bedarf es der Kenntnis der auf die Substanz bezogenen sog. Diffusionscoëfficienten, d. h. einer Grösse, welche die specifische Geschwindigkeit der in Frage stehenden Gasmoleküle für diesen Stoff angibt.

Seit J. STEFAN (2) (1878) hat man hierfür als Zeiteinheit den Tag und als Wegeinheit den Centimeter benutzt. Das erste Gas, dessen Diffusionsgeschwindigkeit für Wasser (und Alkohol) gemessen wurde, war die Kohlensäure. Ein Versuch hierzu seitens v. WROBLEWSKI's (1877) verunglückte: er hatte nicht dafür Sorge getragen, dass in dem benutzten Wasservolume neben dem Diffusionsstrome des Gases keine gröberen Strömungen des Wassers selber erfolgen konnten: die schwereren CO_2-haltigen Wasserschichten sanken in seinen Versuchen und beförderten die CO_2 unabhängig von der Diffusion (ein Fehler, der bei dem starren Lanolin nebenbei bemerkt nicht eintreten würde).

Unter Vermeidung dieser Fehlerquelle bestimmte J. STEFAN nach zwei Methoden den Diffusionscoëfficienten der CO_2 für Wasser auf 1,36 und 1,41, im Mittel also auf 1,38. Im Jahre 1891 ermittelte JOH. MÜLLER (3) die Diffusionsgeschwindigkeit des Ammoniak in Wasser und Alkohol und

---

(1) POGGENDORFF's Annalen d. Phys. u. Chem., Bd. CLV (6. Reihe, V. Bd.), 1875, S. 321—336 und S. 443—464.

(2) Wiener Sitzungsber., 77, II. Abth., S. 371, 1878.

(3) WIEDEM. Annal. d. Ph. u. Ch., Neue F. Bd. XLIII, S. 554—567.

fand einen Wert der in die Form des STEFAN'schen Coëfficienten gekleidet, 15,96 ist. Unter Zugrundlegung der STEFAN'schen Zahl für CO_2 (1,38) und unter Benutzung der (bekannten) Gasdichten hat G. HÜFNER(1) vor Kurzem (1896 und 1897) einerseits — bezogen auf Wasser — die zu erwartende Diffusionscoëfficienten von H, O, N, NH_3, CO_2, CO, u. s. w. für den Fall berechnet, dass sie sich direct proportional dem zugehörigen Absorptionscoëfficienten und umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten, und anderseits hat er für die genannten (und einige andere) Gase diese Geschwindigkeiten in eleganten Experimenten direct *gemessen*. Die Werte für CO_2 (STEFAN) und NH_3 (MÜLLER) hat er nicht nachgeprüft. Warum er seiner Berechnung die STEFAN'sche Zahl für CO_2 und nicht die MÜLLER'sche für NH_3 zu Grunde legte, wird sich bald zeigen. Fast für alle Gase fand HÜFNER — ebenfalls bezogen auf Wasser — eine geradezu staunenerregende Uebereinstimmung zwischen dem berechneten und dem thatsächlich beobachteten Coëfficienten : O, berechnet 1,62, gefunden 1,62 ; N, ber. 1,73, gef. 1,73 ; Stickoxydul ber. 1,34, gef. 1,35 u. s. w. Bei andern schwankten zwar die gefundenen Werte innerhalb nicht unbeträchtliger Grenzen, z. B. für H zwischen 4,45 und 7,53, aber innerhalb dieser Grenzen, fast in der Mitte, lag doch der berechnete Wert z. B., für H 6,7. Nur das Ammoniak (J. MÜLLER) macht jetzt eine capriciöse Ausnahme : berechnter Diffusionscoëfficient *2,22* gefunden *15,96*. Hieraus ergibt sich, dass wo es es sich um Gasdiffusionen in *Wasser* handelt zwar die beiden Factoren : Absorptionscoëfficient und Gasdichten von hervorragendem Einflusse sind, dass sich aber noch ein oder mehrere unerforschte Factoren einmischen, die bei den meisten Gasen dem Wasser gegenüber ohne jeden erheblichen Wert sind, aber doch gelegentlich, wie bei NH_3 ganz ungeheuere Abweichungen ergeben. Angesichts solcher Ausnahmen muss daher jedes Gelüst als unberechtigt erscheinen, die Gasdiffusion innerhalb des im Vergleiche zum beweglichen Wasser so unbeweglichen (unter 24°C.) Lanolin, das chemisch so wesentlich sich vom Wasser unterscheidet, ohne weiteres unter die Formel beugen zu wollen $v = k\alpha$, wo v das gefundene durch die Querschnittseinheit in der Zeiteinheit gehende Gasvolumen, k der aus der Gasdichte *abgeleitete* (unermittelte) Diffusions- und α der vorausgesetzte (für Lanolin noch unbekannte) Absorptionscoëfficient ist.

1897 teilte HANS EULER(2) als Ergebniss seiner Untersuchungen

(1) WIEDEM. Annal. d. Ph. u. Ch., Neue F. Bd. 60, S. 134—168.

(2) WIED. Ann. Bd. 63, p. 273, 1897.

mit : « es ist der Diffusionscoëfficient der Moleküle Cl_2, Br_2, J_2 sowohl in Wasser als auch in anderen Lösungsmitteln umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus dem Molekulargewicht ». Wir haben es hier allerdings nur mit 3 und nur mit Körpern zu thun, die zur einer einheitlichen chemischen Gruppe gehören; überdies ist von ihnen nur einer bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig. Dafür sind wir aber versichert, dass dieser Fund nicht blos Wasser gegenüber gilt. Aber von hier aus die *Gas*diffusion im *Lanolin* a priori festlegen zu wollen, geht wohl kaum an.

NACCARI(1) fand 1898 für den Durchgang gelöster Substanzen durch eine Ferrocyankupfer-Membran (die man wegen ihrer colloiden Natur wohl dem Lanolin an die Seite stellen könnte), dass « *organische* wasserlösliche Stoffe um so langsamer eine Ferrocyankupfer-Membran durchdringen, je höher ihr Molekulargewicht. Die Geschwindigkeit *wird jedoch nicht* wie bei den Gasen den Quadratwurzeln aus dem Moleculargewichte umgekehrt proportional gefunden, sondern die Geschwindigkeitsänderung mit den Molekulargewicht ist grösser ». Obschon es sich hier nicht um Gase handelt, sondern um wässrige Lösungen organischer Substanzen, so werden derartige Ergebnisse doch immerhin mahnen in unserer Frage vorsichtig zu sein.

Am lehrreichsten scheint mir für uns folgende neuere Arbeit (1898) zu sein, obschon die für die Versuche benutzten Materialien jeden Vergleich mit unseren Versuchen — auf den ersten Hinblick — zu verbieten scheinen. FLUTIN(2) macht Mitteilungen über die *Osmose* von *Flüssigkeiten* durch eine Membran von *vulkanisirtem Kautschuk.*

FLUTIN findet, dass Wasser, Alkohole u. s. w., kurz Flüssigkeiten die in Kautschuk nicht « löslich » sind, keine Osmose zeigen, dagegen diffundiren Benzin, Chloroform u. s. w.. d. h. Stoffe, welche durch Aufquellenmachen des Kautschuks documentiren, dass sie « in ihm löslich » sind. Nun hat der Autor die Uebertrittsgeschwindigkeit (durch die Membran) der letztgenannten Flüssigkeiten in eine der erstgenannten (nicht durch Kautschuk durchtretenden) manometrisch gemessen und zum Vergleich hiermit die « Lösungsgeschwindigkeiten » jener Flüssigkeiten in gleich grossen Kautschukstücken. « Die Reihenfolge der Flüssigkeiten nach der ersteren Messung ist völlig identisch mit ihrer Lösungsgeschwindigkeit *in der ersten Minute*..... Die Diffusionsgeschwindigkeit

(1) Nuovo Cimento (478, 260, 1898). ref. in OSTWALD's Zeitschr.. 29, 747, 1899.
(2) Compt. rend., t. 126, p. 1497, 1898. (Ref. in OSTWALD's Zeitschr., 28, 572, 1899.)



einer Flüssigkeit durch die Membran ist demnach annährend proportional mit der Geschwindigkeit, womit die Membran *im ersten Augenblicke* des Kontakts die Flüssigkeit löst. »

Stellt man sich auf den eigentlich doch richtigen Standpunkt, dass Lösung einer Substanz, welche sozusagen zufällig d. h. bei gegebenem Druck und gegebener Temperatur gasförmig ist, nichts anderes ist als Lösung einer ebenso zufällig flüssigen Substanz, und das zwischen einer Lanolinschicht und einem Stück Kautschuk, da sie beide frei von physikalischen Poren sind, ebenfalls kein principieller Unterschied besteht, so kann man aus diesen Ergebnissen FLUTIN's zu der Ueberzeugung kommen, dass auch für unsere Versuche die Diffusionsgeschwindigkeit proportional ist mit der « Geschwindigkeit womit die (Lanolin-) Membran *im ersten Augenblicke* des Kontakts die (in eine) Flüssigkeit (leicht überzuführenden H_2S, CO_2 u. s. w.) löst ». Die Geschwindigkeit der Lösung *im ersten Momente* des Kontaktes kann aber nur (ausser der Löslichkeit überhaupt) bei *unseren Gasen* in der specifischen Geschwindigkeit des Gasmoleküls gegeben sein. Und dies macht es, wie ich auszusprechen wage, wahrscheinlich, dass sich die auf Lanolin bezogenen Diffusionscoëfficienten der von mir benutzten Gase *allgemein* wie die Quadratwurzeln aus den Gasdichten verhalten.

Um aber der Sache wirklich näher zu kommen, war es offenbar nothwendig, sowohl die Absorptionscoëfficienten als auch die Diffusionscoëfficienten der Gase für Lanolin experimentell zu ermitteln. Ich bin mit der Feststellung des Absorptionsvermögens des Lanolins beschäftigt und

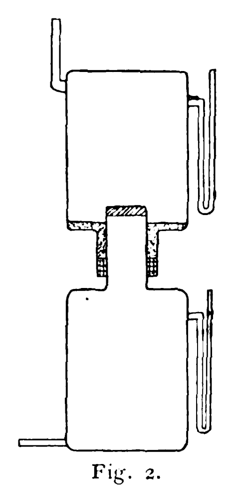


Fig. 2.

hoffe in nicht zu ferner Zeit die Resultate mitteilen zu können. Was die *Geschwindigkeit* der Molekeln der einzelnen Gase im Lanolin betrifft, so

glaube ich wenigstens für CO_2 und H_2S sie annähernd ermittelt zu haben. Die beigefügte Figur N° 2 veranschaulicht den benutzten Apparat. Im oberen Gefässe befindet sich Luft und eine kleine Quantität der reagirenden Flüssigkeit (Bleiacetät-Lösung, resp. Barytwasser). Der trennende Lanolinpfropf befindet sich im (inneren) Tubus des unteren Gefässes. Dieses wird mit dem zu untersuchenden Gase gefüllt. Die Manometer beschickt man mit Hg; der Ueberdruck wird durch kurzes Öffnen des Klemmverschlusses der Zuleitungsröhre ausgeglichen. Zwei solcher Doppel-Apparate sind gleichzeitig in Benutzung : der eine für H_2S, der andere für CO_2. Von Zeit zu Zeit wird der Apparat betrachtet, die *Zeit* constatirt die verfliesst bis die « ersten Spuren » von Reaction (Schwefelblei, resp. Barytcarbonat) und bis « deutliche Reaction » sich zeigen. Alsdann wird die Dicke (Stärke) des Lanolinspfropfs mit einem Micrometerschrauben-Maasse an seiner dünnsten Stelle (Mitte) gemessen und aus Wegstrecke und Zeit die Geschwindigkeit berechnet. Principiell enthält diese Methode die Geschwindigkeit zu messen, einen Fehler, den man aber beliebig klein machen kann, so dass er vernachlässigt werden darf. Der Fehler liegt in folgendem : wir erkennen nicht das erste Molekül H_2S oder CO_2, das im oberen Gefässe erscheint, sondern erst dann sind die « ersten Spuren » der Reaction erkennbar, wenn ein gewisses Volum durchpassirt ist. Dies Volum *(v)* ist aber direct proportional den Absorptions- (α) und ebenso den Diffusions-Coëfficienten (k). Also : $v = k\alpha$. Wollen wir die beobachtete Zeit *(t)* als Maass für die Grösse k benutzen, so muss die Zeit t_v die zwisschen dem Uebertritte des ersten und des letzten Moleküls des Volums v verfliesst, verschwindend klein gegen t gemacht werden. Bei der grossen Empfindlichkeit der beiden chemischen Reactionen ist dieser Forderung genügt, wenn der Querschnitt des Tubus (der Grundkreis des Lanolinspfropfs) möglichst gross, und die Dicke der Lanolinschicht (die Höhe des Cylinders) ebenfalls möglichst gross gewählt werden. Dies geschah. So erhielt ich für die Temperatur von 20°C (19—21°C) von H_2S eine Geschwindigkeit von 0,19 cm. pro Tag, von CO_2 den Werth 0,16. Es bewegen sich die Molekeln der CO_2 im Lanolin (20°C) absolut also mit 1/8—1/9 der Geschwindigkeit, die für Wasser (1,38) ermittelt ist.

Das Verhältniss dieser für H_2S und CO_2 *beobachteten* Geschwindigkeiten 0,19 : 0,16 ist also gleich **1,19 : 1.** *Berechnen* wir dem gegenüber das Verhältniss dieser beiden Diffusionscoëfficienten unter der ***Voraussetzung,*** dass *allgemein* sich in Lanolin die Geschwindigkeiten zweier Gase umgekehrt wie die Quadratwurzeln aus ihren Dichten verhalten, so ergibt sich, da die Dichte der $CO_2 = 22$, die des $H_2S = 17$ ist, das Verhältniss

= 4,694 : 4,123 = **1,14 : 1**, was mit dem von uns *beobachteten* Verhältnisse 1,19 : 1 genügend übereinstimmt.

Wenn man nun vorläufig die Annahme macht, dass *allgemein* die Diffusionscoëfficienten der Gase für Lanolin sich derartig verhalten, so kann man aus der Formel $v = k\alpha$, welche für zwei Gase 1 und 2 die Formeln $v_1 = k_1\alpha_1$ und $v_2 = k_2\alpha_2$ ergibt, die Gleichung ableiten : $\frac{\alpha_1}{\alpha_2} = \frac{v_1}{v_2} \cdot \frac{k_2}{k_1}$.

Da unter der gemachte Annahme der *Werth* $\frac{k_2}{k_1}$ bekannt (d. h. aus den Gasdichten *berechnet* werden kann) und da v_1 und v_2 durch unsere früheren Versuche *gefunden* sind, so ist das Verhältniss der noch zu findenden Absorptionscoëfficienten bereits postulirt. Die ausgeführte Rechnung ergibt dann folgendes Postulat für die Löslichkeit der Gase in Lanolin : das am wenigsten lösliche Gas hat Wasserstoff zu sein : setzen wir dessen Absorptionscoëfficienten = 1, so haben wir für die von mir untersuchten Gase folgende Reihe : H mit 1, CO, O und N mit 2—2,2, CO_2 mit circa 2,5 und H_2S mit circa 4,5. Diese Reihenfolge der *postulirten* Löslichkeiten wäre nun, wie man sieht, auch die der *Coërcibilität* : je leichter ein Gas sich in eine Flüssigkeit verwandeln lässt, um so löslicher wäre es — unter jener Voraussetzung — im Lanolin. Dies Resultat hat so viel innere Wahrscheinlichkeit, dass unsere — für CO_2 und H_2S überdies als richtig einigermaassen bestätigte — Voraussetzung bezüglich ihrer Allgemeingiltigkeit immer mehr an Vertrauen gewinnen muss.

Blicken wir auf unsere erste Versuchsreihe zurück, so wäre bei einer Nachprüfung manches auf Grund der gemachten Erfahrungen zweckmässiger einzurichten; insbesondere müssten die Schliffe womöglich ganz vermieden werden, und manches andre wäre besser zu machen. Aber die vom medicinischen Standpunkte aus interessirenden Fragen sind durch jene Versuche genügend beantwortet.

Breslau, 8 März 1900.



Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine
de Montpellier.

Sur la résorption intestinale des sucres dans ses rapports avec les lois de la pression osmotique

PAR

E. HÉDON.

La résorption des sucres par le tube digestif a déjà été l'objet d'un assez grand nombre de travaux parmi lesquels je citerai, comme étant des plus importants, ceux de Albertoni (1). Ce physiologiste s'est proposé de déterminer la rapidité et l'intensité de l'absorption du glycose, du maltose, du saccharose et du lactose, introduits dans le tube gastro-entérique en solutions de concentrations variées et dans des conditions normales; dans ce but il faisait ingérer à des chiens différentes solutions sucrées, puis sacrifiait les animaux au bout d'un certain temps, recueillait le contenu gastrique et intestinal et y dosait le sucre restant.

Le but que je me suis proposé en abordant à mon tour cette étude est un peu différent. Je n'ai pas pris pour tâche d'évaluer l'étendue et la rapidité de la résorption des sucres dans tout le tractus intestinal, mais je me suis borné à rechercher des rapports entre le phénomène physiologique

(1) Albertoni : *Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, 18 mars 1888 et 15 février 1891. Arch. italiennes de Biologie, 1891, p. 321. — *Comment se comportent les sucres et quelle est leur action dans l'organisme?* Journ. de médecine, de chirurgie et de pharmacologie de Bruxelles, 1889. — *Manière de se comporter des sucres et leur action dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, 13 mars 1892 et Arch. ital. de Biologie, 1893, p. 266. — *Sur le mode de se comporter et sur l'action des sucres dans l'organisme.* Acad. des Sciences de Bologne, série V, t. VII et Arch. ital. de Biologie, 1898, p. 465.

de la résorption et les conditions physiques des solutions sucrées. Dans ces dernières années les lois physiques de la pression osmotique ont été formulées et la physiologie en a subi immédiatement l'influence; on a remarqué qu'il existe des relations étroites entre les phénomènes produits par certaines substances introduites dans l'organisme et le poids moléculaire de ces substances. C'est à ce point de vue que je me suis placé.

Dans ses recherches sur l'action diurétique de divers sels injectés dans le torrent circulatoire, v. LIMBECK (1) a démontré que le pouvoir diurétique de ces substances est proportionnel à leur force d'attraction pour l'eau et apparaît ainsi comme une fonction de leurs poids moléculaires.

Il en est de même pour les sucres qui, en injections intraveineuses, sont, comme l'on sait, de puissants diurétiques. L'intensité de la diurèse qu'ils provoquent se montre nettement en rapport avec leurs poids moléculaires, ainsi que cela résulte d'un travail très détaillé qu'un de mes élèves, M. ARROUS (2), a effectué dans mon laboratoire. Pour des solutions sucrées de même concentration (soit 25 %) et à doses égales (5 à 10 gr. de sucre par kilogr. d'animal chez le lapin), la diurèse est d'autant plus intense que l'on s'élève plus haut dans la série des sucres depuis le raffinose (trihexose) jusqu'à l'alcool tétravalent, érythrite, en passant par les bihexoses, les hexoses et les pentoses, c'est-à-dire qu'elle croît en raison inverse des poids moléculaires. Comme d'autre part, à concentration pondérale égale, la pression osmotique des solutions est d'autant plus grande que le poids moléculaire est plus faible, on voit immédiatement que le pouvoir diurétique des sucres croît en raison directe de cette pression osmotique (3). La relation entre le poids moléculaire et la pression osmotique des sucres apparaît dans le tableau suivant où, à côté du poids moléculaire de chaque sucre, se trouve mentionnée sa valeur limite isotonique pour des globules rouges de lapin, évaluée par la méthode de HAMBURGER.

Sucres.	Formule.	Poids moléculaire.	Valeur limite isotonique.
Erythrite	$C^4H^{10}O^4$	122	1,8
Arabinose	$C^5H^{10}O^5$	150	2,2
Mannite	$C^6H^{14}O^6$	182	2,5

(1) V. LIMBECK : *Ueber die diuretische Wirkung der Salze*. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., XXV, p. 64, 1889.

(2) J. ARROUS : *Action diurétique des sucres en injections intraveineuses*. Th. de Doct., Montpellier, 1900 et C. R. de la Soc. de Biologie, 11 nov. 1899.

(3) HÉDON et ARROUS : C. R. Soc. de Biologie, 11 nov. 1899 et C. R. Académie des Sciences, 13 nov. 1899.

Sucres.	Formule.	Poids moléculaire.	Valeur limite isotonique.
Glycose	$C^6H^{12}O^6$	180	2,6
Lévulose	—	—	—
Galactose	—	—	—
Lactose	$C^{12}H^{22}O^{11}$	342	4,8
Maltose	—	—	—
Saccharose	—	—	—
Raffinose	$C^{18}H^{32}O^{16}$	504	7,5

On voit que les chiffres donnés par l'expérience pour la valeur limite isotonique sont proportionnels aux poids moléculaires.

Je me suis donc proposé dans le présent travail de rechercher pour la résorption intestinale des sucres, des rapports du même genre que ceux qui viennent d'être signalés pour la sécrétion rénale.

En ce qui concerne le mécanisme de la résorption, les physiologistes sont actuellement divisés en deux camps. Les uns croient que toutes les particularités du phénomène peuvent être expliquées par les lois physiques actuellement connues. Telle est l'opinion de Cohnstein; telle est aussi celle de Hamburger qui de plus fait intervenir « l'imbibition moléculaire » des tissus et la pression développée par les parois contractiles des cavités sur les liquides qu'elles renferment. Les autres, avec Heidenhain, admettent l'existence, à côté des forces physiques de l'osmose, d'une force d'attraction physiologique inhérente aux cellules épithéliales, et qui disparaît avec la mort de leur substance vivante. Je n'ai point l'intention d'entrer dans ce débat, mes expériences n'ayant pas été instituées dans ce but, et je me contenterai d'exposer les résultats que j'ai observés sans aborder le problème du mécanisme intime de l'absorption dont la solution doit, à mon sens, être réservée à l'avenir.

Technique. — Pour le but que je visais et qui était principalement une comparaison entre les différentes sortes de sucres au point de vue de leur résorption, la méthode qui consiste à enfermer les solutions à étudier dans une anse intestinale liée aux deux bouts, me suffisait. Je me suis seulement efforcé de réaliser dans toutes mes expériences des conditions de technique exactement comparables. J'ai opéré sur le lapin exclusivement, l'impassibilité de cet animal permettant de pratiquer sans anesthésie la petite vivisection nécessaire à ces recherches. L'animal ayant jeûné au préalable pendant 24 heures, on pratiquait une boutonnière à la paroi abdominale dans le flanc droit, une anse d'intestin grêle était attirée au dehors et on en mesurait à l'aide d'un fil une longueur d'un mètre à partir du point où cet intestin commence à être libre dans le mésentère, ce qui se produit quelques centimètres au-dessous de l'abouchement du canal pancréatique.

Ce point de repère permettait ainsi d'avoir dans tous les cas la même portion de l'intestin. L'anse était lavée à l'eau salée, puis fermée à son bout inférieur. A son bout supérieur était fixée une canule en rapport avec une burette graduée contenant la solution. Quand tout était ainsi préparé, l'anse intestinale était replacée dans le ventre et son bout supérieur lié, après introduction de la solution. Puis quelques points de suture pour fermer la plaie, et l'animal était remis en liberté. L'exécution de cette expérience ne présentait aucune difficulté, sauf en ce qui concerne la recherche de la partie supérieure de l'anse, recherche qui demandait quelque habitude, parce que l'intestin avant de devenir libre dans le mésentère est fixé étroitement par le péritoine contre la paroi postérieure de l'abdomen, et qu'il fallait nécessairement reconnaître ce point fixe et s'assurer au delà de la continuité de l'intestin, pour être sûr d'avoir affaire à la portion initiale du jéjunum. En raison de cette difficulté, le plus simple était d'attirer le duodénum au dehors, de le suivre jusqu'à l'insertion du canal de Wirsung et de se guider sur cet intestin dans la profondeur de l'abdomen pour arriver à l'endroit où la laxité du mésentère permet d'attirer le jéjunum hors du ventre. Au bout d'un certain temps, une heure, deux heures ou davantage, suivant les expériences, l'animal était sacrifié, l'anse intestinale détachée et exactement vidée de son contenu, qui était alors mesuré et traité d'une façon appropriée pour le dosage du sucre.

Les expériences exécutées à l'aide de cette technique comportent plusieurs séries et seront exposées dans l'ordre suivant :

I. Résorption du glycose : A) Influence du temps; B) Influence des doses et de la dilution.

II. Résorption comparée des différents sucres : A) En solutions hypertoniques; B) En solutions isotoniques.

I. Résorption du glycose.

J'ai commencé par étudier la résorption du glycose chimiquement pur en solution à 25 %, solution fortement hypertonique et amenant une attraction de l'eau dans l'intestin, c'est-à-dire possédant une action purgative. J'avais ainsi une double estimation à effectuer, l'une relative à l'intensité de la résorption, l'autre se rapportant à la force d'attraction pour l'eau, c'est-à-dire à l'énergie de l'action purgative. Et tout d'abord dans cette première série d'expériences, le premier point à déterminer était l'influence de la durée du séjour de la solution dans l'anse intestinale.

A) *Influence du temps.* — A la dilution fixe de 25 %, et pour une même dose de 20 c.c., soit 5 grammes de sucre introduits dans l'anse, la

résorption du sucre et la transudation de l'eau dans l'intestin donnèrent les valeurs suivantes :

Quantité de la solution injectée (l) = 20 c.c. Quantité de sucre (s) = 5 gr.

Anse intestinale de 1 mètre de longueur.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Durée de l'expérience	RETROUVÉ			Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$
			Liquide en c.c. (l')	Sucre °/o	Sucre en gr.			
1	1870	30 minutes	68	6,4	4,35	0,65	3,4	0,13
2	1820	1 heure	75	5,0	3,75	1,25	3,75	0,25
3	2100	2 heures	91	4.1	3,73	1,27	4.55	0,254
4	2450	2 h. 30'	89	3,7	3,29	1,71	4.45	0,34
5	2100	4 heures	84	3,2	2,68	2,32	4,20	0,46
6	2540	6 heures	60	2,0	1,20	3,80	3,0	0,76

Il découle de là :

1° Que dans les conditions où l'expérience a été faite, la quantité de liquide qui afflue dans l'intestin est considérable dès les premiers moments, mais qu'elle n'atteint son maximum qu'au bout de deux heures et diminue ensuite très lentement. C'est ce qui se trouve exprimé également par le rapport $\frac{l'}{l}$, c'est-à-dire le rapport entre la quantité de liquide se trouvant à un moment donné dans l'intestin et la quantité initiale, rapport que l'on peut désigner sous le nom de *coefficient de transsudation* ou *coefficient purgatif*. Après une demi-heure ce coefficient atteint déjà 3,4, s'élève en une heure à 3,75 et atteint son maximum 4,5 en deux heures, puis diminue ensuite progressivement et assez lentement pour qu'au bout de six heures il soit encore égal à 3 ;

2° Qu'au bout de deux heures la teneur du liquide intestinal en sucre est tombée de 25 °/o (concentration initiale) à environ 4 °/o, c'est-à-dire à une valeur voisine de celle qui représente la concentration isotonique au sérum sanguin. On sait, en effet, par les travaux récents de plusieurs auteurs (HAMBURGER(1), KÖVESI(2), COHNHEIM(3)) que les solutions introduites dans une cavité séreuse ou dans une anse intestinale se mettent

(1) H. J. HAMBURGER : *Etude sur la résorption des liquides dans les cavités abdominale et péricardique.* Revue de Médecine, 1896, page 161 et 289 ; *Ueber die Regelung der osmotischen Spannkraft von Flüssigkeiten in Bauch- und Pericardialhöhle.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1895.

(2) GÉZA KÖVESI : *Beiträge zur Lehre der Resorption im Dünndarm.* Centralbl. für Physiologie, XI, p. 553 et 593, 1897.

(3) O. COHNHEIM : *Ueber die Resorption von Zuckerlösungen im Darm.* Communication au 4e Congrès de Physiologie. Cambridge, 25 août, 1898 ; *Ueber Dünndarmresorption.* Zeitschr. f. Biologie, p. 129, 1898.



en équilibre isotonique avec le sérum sanguin, et que dans la réalisation de cet équilibre, les sels transsudés n'ont qu'une faible part (COHNHEIM). On devait donc s'attendre à ce que cette chute de la concentration à 4 % fut atteinte au moment même où la quantité de liquide enfermée dans l'anse atteignait son maximum.

3° Que les quantités de sucre résorbées croissent avec la durée de séjour de la solution dans l'intestin, mais non proportionnellement aux temps. La résorption est plus rapide au commencement de l'expérience, puis subit un ralentissement coïncidant avec le moment où la quantité de liquide attirée dans l'intestin est à son summum; à partir de cet instant elle s'accroît de nouveau. Toutefois, si l'on compare entre elles les valeurs de la résorption à des intervalles éloignés, par exemple de deux heures en deux heures, on les trouve à peu de chose près proportionnelles aux temps; ainsi la quantité de sucre résorbée en six heures (3,80 gr.) est précisément le triple de la quantité résorbée en deux heures (1,27 gr.). Le rapport $\frac{s'}{s}$, c'est-à-dire le rapport de la quântité de sucre résorbée à la quantité de sucre introduite dans l'anse, exprime les mêmes particularités sous une autre forme. En somme, au début de l'expérience, lorsque le courant endosmotique de l'eau dans la cavité intestinale est le plus intense, le courant inverse qui emporte le sucre à travers la paroi est aussi plus accusé; au moment où l'équilibre isotonique est réalisé, la résorption est à son minimum; puis, lorsque le liquide commence à diminuer, et que les deux courants de l'eau et du sucre sont de même sens, l'intensité de la résorption augmente de nouveau.

Le liquide que l'on retrouve dans l'anse intestinale est plus ou moins riche en mucus. Au bout de deux heures cette sécrétion muqueuse est déjà abondante, et l'on pouvait supposer que ses variations suivant les cas amèneraient des écarts assez sensibles dans les valeurs de l' et de $\frac{l'}{l}$. Il importait donc de déterminer dans quelle mesure oscilleraient ces valeurs, en répétant la même expérience sur une série d'animaux de poids différent. Le tableau suivant indique les valeurs trouvées dans quatre expériences exécutées exactement de la même façon : introduction de 20 c.c. de la solution de glycose à 25 % dans une anse de un mètre de long, extraction et analyse du contenu de l'anse au bout de deux heures :

Solution de glycose à 25 °/₀. Quantité introduite (l) = 20 c.c. Quantité de sucre (s) = 5 gr.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	RETROUVÉ Liquide en c.c. (l')	Sucre °/₀	Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$
1	2050	89	4.4	3,916	69	1,08	4.45	0,216
2	2170	97	3,75	3,637	77	1,363	4.85	0,272
3	2030	90	4.4	3,06	70	1,04	4,5	0,208
4	2150	100	3,7	3,7	80	1,3	5,0	0,28

D'après cela, les résultats obtenus présentent une fixité très satisfaisante, malgré l'élément variable représenté par la sécrétion de mucus. Par conséquent, nous pouvons dire que lorsqu'on introduit dans une anse intestinale de 1 mètre de longueur, chez le lapin, 20 c.c. d'une solution de glycose à 25 °/₀, on en retire au bout de deux heures 90 à 100 c.c. de liquide renfermant 3,7 à 4,4 °/₀ de sucre.

B) *Influence des doses et de la dilution.* — Voyons maintenant comment à cette dilution fixe de 25 °/₀, se comportent la transsudation de l'eau et la résorption du sucre, si l'on fait varier la dose introduite dans l'anse.

Dans les expériences précédentes la dose de 20 c.c. a été choisie comme convenablement appropriée à la longueur de l'anse; il fallait éviter en effet que celle-ci ne fut trop distendue par l'afflux du liquide dans sa cavité, la pression qui devait résulter de sa réplétion étant un nouveau facteur avec lequel il y avait à compter dans cette étude de la résorption. Dans une autre série d'expériencee j'ai donc injecté dans l'anse des volumes différents de la même solution, c'est-à-dire des doses variables de sucre. Les résultats en sont consignés dans le tableau ci-dessous.

Solution à 25 °/₀.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Solution introduite: Quantité en c.c. (l)	Sucre en gr. (s)	RETROUVÉ: Quantité de liquide en c.c. (l')	Sucre °/₀	Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$
1	2200	10	2,5	45	3,2	1,44	35	1,06	4,5	0,42
2	2020	15	3,75	65	3,9	2,53	50	1,22	4,33	0,32
3	2100	20	5,0	91	4,1	3,73	71	1,27	4,55	0,25
4	1870	25	6,25	105	4.4	4,62	80	1,63	4.2	0,26

Les enseignements à tirer de ces expériences sont les suivants :

1° Pour des solutions de même concentration, l'intensité du courant endosmotique varie avec le volume de la solution introduit dans l'anse,

c'est-à-dire avec la dose de sucre. La quantité de liquide retrouvée dans l'intestin au bout de deux heures est à peu de chose près proportionnelle au volume de la solution; autrement dit la valeur du coefficient de transsudation $\frac{l'}{l}$ est, pour une même concentration de la solution (25 %), indépendant (entre certaines limites) du volume de liquide et de la dose de sucre introduits dans l'anse. On voit en particulier que si l'on injecte dans l'anse 10 c.c. de la solution, c'est-à-dire la moitié du volume employé dans les expériences précédentes, la quantité de liquide retrouvé au bout de deux heures est précisément réduite aussi de 1/2 et que par conséquent le rapport $\frac{l'}{l}$ reste égal à 4,5. De même ce rapport n'est guère modifié dans l'expérience où l'on injecta 15 c.c. de la solution, et il ne se trouve un peu abaissé que dans celle où il fut employé 25 c.c. Nous pouvons donc dire que pour une même concentration de la solution sucrée, l'intensité du courant endosmotique est proportionnelle au volume de la solution et à la dose de sucre introduits dans l'anse intestinale. C'est un fait analogue à celui que M. ARROUS (loc. cit.) a constaté pour la diurèse provoquée par les injections intraveineuses de sucre; dans ce cas aussi le rapport de la quantité de liquide éliminée par les reins à la quantité de solution injectée (rapport que M. ARROUS a désigné fort justement sous le nom de *coefficient diurétique*) est, pour les solutions de même concentration, indépendant, dans une certaine mesure, du volume de liquide injecté.

2° Pour des solutions de même concentration, les quantités de sucre résorbées dans des temps égaux croîssent avec les doses introduites dans l'anse, mais non assez régulièrement pour qu'il s'en dégage une loi de proportionnalité. La résorption est relativement plus forte avec des doses moindres, de telle sorte par exemple qu'avec 10 c.c. la quantité de sucre résorbée au bout de deux heures n'est pas très inférieure à celle qui disparaît avec une dose de 20 c.c. Par suite le rapport $\frac{s'}{s}$ va en diminuant avec l'accroissement des doses. En résumé, avec l'augmentation des doses, la résorption, pour des temps égaux, croît en valeur absolue et diminue en valeur relative. On peut se demander pourquoi les quantités de sucre résorbées ne sont pas, elles aussi, proportionnelles aux quantités de sucre introduites. La réponse à cette question sera facile après l'étude de la résorption des solutions de concentrations différentes.

Comment se comportent la transsudation de l'eau et la résorption du glycose avec les variations de la concentration? Il résulte d'anciennes

expériences de V. BECKER que le courant exosmotique ou de diffusion dont dépend l'absorption est d'autant plus intense que le liquide logé dans l'intestin est plus chargé en sucre, et que l'activité de l'endosmose est en même temps proportionnelle à la richesse de la solution (1). D'autres expériences faites depuis par SMITH MEADE (2), v. ANREP (3) tendent à démontrer les mêmes faits, mais on ne saurait dégager de leurs résultats aucune loi précise. Il m'a donc paru intéressant de consacrer une série d'expériences à la vérification de ces données.

Pour un volume fixe de 20 c.c. introduit dans une anse intestinale de longueur de 1 mètre, en faisant varier la concentration de la solution de glycose depuis 10 °/₀ jusqu'à 30 °/₀, les résultats ont été les suivants :

Nos	Titre de la solution °/o	Quantité de sucre ingérée en gr. (s)	RETROUVÉ			Liquide transsudé en c.c.	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$	Durée de l'expérience
			Liquide en c.c. (l')	Sucre °/o	Sucre en gr.					
1	10	2	37	3,66	1,354	17	0,64	1,85	0,32	1 heure
2	15	3	56	4,34	2,43	36	0,57	2,8	0,19	»
3	20	4	74	4,5	3,33	54	0,67	3,7	0,16	»
4	25	5	75	5	3,75	55	1,25	3,75	0,25	»
5	25	5	97	3,75	3,637	77	1,36	4,85	0,27	2 heures
6	30	6	90	5,44	4,89	70	1,11	4,5	0,18	1 heure
7	30	6	108	3,75	4,05	88	1,95	5,4	0,32	2 heures

On voit d'après ces chiffres que les quantités de liquide retrouvées dans l'intestin sont proportionnelles à la concentration des solutions introduites. Cette loi n'apparaît pas du premier coup d'œil lorsqu'on compare entre elles toutes ces expériences sans distinction; mais il faut remarquer que précisément elles ne sont pas toutes comparables. Car si, au bout d'une heure, pour les solutions à 10, 15 et 20 °/₀ la teneur °/₀ du liquide intestinal en sucre est tombée à un chiffre qui représente à peu près la valeur isotonique au sérum sanguin, il n'en est pas de même pour les solutions à 25 et 30 °/₀. Avec ces dernières le liquide intestinal est encore hypertonique après une heure, c'est-à-dire qu'au bout de ce temps le courant endosmotique n'est pas achevé. Par conséquent, la quantité de liquide présente dans l'intestin est pour ces solutions inférieure à celle qu'indiquerait la loi de proportionnalité, par rapport aux quantités retrouvées pour les solutions d'un titre plus faible. Pour les solutions à 25 et 30 °/₀, ce

(1) v. BECKER : *Ueber das Verhalten des Zuckers beim thierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. wiss. Zool., 1854.

(2) Arch. de DUBOIS-REYMOND, 1884.

(3) v. ANREP : *Die Aufsaugung im Magen des Hundes.* Arch. f. Physiol., p. 504, 1881.



n'est qu'au bout d'un temps plus long que l'isotonie du liquide intestinal est réalisée. En somme, le tableau précédent montre que lorsque l'expérience est arrêtée après une heure indistinctement dans tous les cas, le pourcentage de sucre du liquide retrouvé dans l'anse va en augmentant avec la richesse de la solution introduite. Il en résulte que pour rendre comparables entre elles les expériences où l'on fait varier la concentration des solutions, ce n'est pas la durée du séjour de la solution dans l'intestin qu'il faut uniformiser. Bien au contraire cette durée devrait varier suivant la concentration et dans la mesure exacte où cela serait nécessaire pour que l'équilibre isotonique du liquide intestinal avec le sérum sanguin fût obtenu. Cette condition n'est pas observée rigoureusement dans les expériences précédentes; cependant si l'on compare entre eux les nos 1, 2, 3, 5, 7, où après une heure pour les trois premiers et deux heures pour les deux autres, la teneur pour cent du liquide intestinal en sucre se rapproche de la valeur qu'elle doit atteindre quand l'isotonie se trouve réalisée, on constate que les quantités de liquide présentes dans l'intestin augmentent proportionnellement aux concentrations des solutions introduites. Ainsi pour un même volume de liquide ingéré dans l'anse (20 c.c.) on retrouva dans l'intestin 37 c.c. avec une solution à 10 %, 56 avec une solution à 15 %; 74 c.c. avec une solution à 20 %; 97 c.c. avec une solution à 25 %; 108 c.c. avec une solution à 30 %. Or, avec 37 comme chiffre initial, les valeurs théoriques seraient 55,5; 74; 92,5; 111. Cette loi de proportionnalité se vérifie donc presque exactement. Elle se trouve naturellement exprimée de la même façon par les variations du rapport $\frac{l'}{l}$. Et pour prévenir l'objection qu'il s'agirait là de coïncidences fortuites, je mentionnerai seulement que dans une autre expérience avec la solution à 10 %, la quantité de liquide retrouvée dans l'anse fut de 35 c.c. et dans deux autres avec la solution à 20 % cette quantité fut respectivement 71 et 69 c.c., au bout d'une heure. On peut donc affirmer d'une manière certaine qu'à une concentration deux fois plus forte, répond un volume de liquide intestinal deux fois plus élevé. On remarquera que ce ne sont pas les volumes de liquide transsudés qui sont proportionnels aux concentrations, mais bien les volumes retrouvés dans l'anse (liquide introduit + liquide transsudé). Car puisqu'il est injecté dans l'anse pour chaque expérience un *même volume* de solution, que les solutions sont de concentration différente et qu'elles attirent de l'eau jusqu'à ce qu'elles soient devenues isotoniques, il est clair que les quantités de liquide transsudées, c'est-à-dire les différences entre les volumes retrouvés et les volumes introduits, doivent croître plus vite

que les concentrations. Ainsi les nombres 37, 56 et 74 qui expriment les quantités de liquide retrouvées dans l'anse pour l'introduction d'un même volume (20 c.c.) de solutions à 10, 15 et 20 % sont entre eux comme 10, 15 et 20 (ou comme 2, 3, 4, poids de sucre correspondants) mais les quantités respectives de liquide transsudées sont 17, 36 et 54.

Pour ce qui concerne les valeurs de la résorption du sucre dans leur rapport avec les différences de concentration des solutions, les chiffres du tableau précédent ne permettent pas de formuler une loi de proportionnalité rigoureuse. Tout ce qu'on peut dire, en négligeant certaines irrégularités, c'est que les quantités de sucre résorbées en des temps égaux croissent avec les concentrations. Théoriquement, il semble que l'on devrait là aussi rencontrer la loi de proportionnalité, puisque cette loi se vérifie pour les volumes de liquide retrouvés et que ceux-ci dépendent de la quantité de sucre présente dans l'intestin. Et effectivement c'est bien ce que l'on observerait, si l'expérience était arrêtée dans tous les cas au moment précis où cesse le courant endosmotique, c'est-à-dire au moment où le liquide intestinal devient isotonique au sérum. Si, par exemple, à ce moment les quantités de liquide intestinal étaient exactement proportionnelles aux concentrations, et si la teneur du liquide en sucre était tombée uniformément dans tous les cas à la même valeur, soit 4 %, il est évident alors que les quantités de sucre résorbées seraient elles aussi proportionnelles aux concentrations. Mais on voit par les expériences relatées dans le tableau précédent, qu'après une heure pour une solution à 10 %, la teneur du liquide intestinal en sucre était tombée à 3,66 %, tandis que au bout du même temps elle était encore de 4,3 et 4,5 % pour les solutions à 15 et 20 %. Si malgré ces variations de la teneur pour cent en sucre du liquide intestinal, le volume de ce dernier suit la loi de proportionnalité indiquée précédemment, cela tient à ce qu'il se modifie peu pendant un temps assez long après la cessation du courant endosmotique, ainsi que je l'ai déjà fait remarquer. Il suffit donc que l'expérience ne soit pas arrêtée avant le moment où l'équilibre isotonique du liquide intestinal est atteint, pour qu'on puisse vérifier cette loi de proportionnalité, et il importe peu que ce moment soit dépassé de quelques instants. Mais il n'en va plus de même pour la résorption du sucre. Si donc cette dernière suit aussi la loi de proportionnalité, on ne peut arriver à s'en rendre compte qu'en comparant entre elles des expériences où, au bout d'un temps variable, suivant les concentrations, la teneur pour cent du liquide intestinal en sucre est tombée à peu près au même chiffre. Cette circonstance se trouve réalisée dans quelques unes de nos expériences. Il suffit de rapprocher les nos 1 et 7

du tableau précédent d'une des expériences où pour une solution à 25 %, la teneur du liquide intestinal en sucre était tombée au bout de deux heures à 3,7 %. Nous avons alors :

Titre de la solution %	Introduit dans l'anse		RETROUVÉ		Sucre résorbé en gr.
	Volume de la solution en c.c.	Sucre en gr.	Volume de liquide en c.c.	Sucre %	
10	20	2	37	3,66	0,64
25	20	5	97	3,75	1,36
30	20	6	108	3,75	1,95

Dans ces trois expériences les quantités de sucre résorbées, de même que les volumes de liquide retrouvés se rapprochent donc des valeurs théoriques qu'exigeraient la loi de proportionnalité aux concentrations. Aussi je pense que cette loi devrait être ainsi formulée : Pour des solutions sucrées hypertoniques de concentrations différentes, introduites sous un même volume dans des anses intestinales de même longueur, les quantités de liquide retrouvées et de sucre résorbées sont proportionnelles aux concentrations, dans le temps que les solutions mettent à devenir isotoniques.

Les mêmes considérations s'appliquent à la résorption du sucre considérée dans ses rapports avec les variations des doses, la dilution restant fixe. Là aussi l'équilibre isotonique étant plus rapidement atteint avec les doses faibles qu'avec les doses élevées, on ne saurait s'attendre dans des expériences d'égale durée à rencontrer une résorption proportionnelle aux doses de sucre introduites.

II. Résorption comparée des différents sucres.

Les expériences précédentes avec le glycose étaient instituées principalement dans le but de fixer les conditions qu'il convenait de réaliser pour établir une comparaison entre les diverses espèces de sucres au point de vue de leur résorption. Cette résorption comparée des sucres fut étudiée dans deux séries d'expériences. Dans l'une, les solutions des différents sucres furent présentées à l'intestin à la même concentration pondérale de 25 %. Dans l'autre on injecta dans l'anse intestinale les solutions des divers sucres en concentration équimoléculaire et isotonique au sérum.

A) *Résorption comparée des différents sucres en solutions hypertoniques.* — Opérant dans les mêmes conditions que dans les expériences précédentes avec le glycose, j'injectai dans une anse d'intestin grêle de un mètre de longueur 20 c.c. de la solution de sucre à 25 %, et déterminai au bout de

deux heures les volumes de liquide attirés dans l'intestin et les quantités de sucre résorbées. Le tableau suivant renferme les résultats obtenus :

Quantité de solution introduite (l) = *20 c.c. Quantité de sucre* (s) = *5 gr.*

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Nature du sucre	RETROUVÉ Liquide en c.c. (l')	Sucre o/o	Sucre en gr.	Liquide transsudé en c.c. (t)	Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{l'}{l}$	$\frac{s'}{s}$	$\frac{s'}{t} \times 100$
1	2040	Raffinose	51	8,82	4,488	31	0,512	2,55	0,102	1,65
2	1950	Saccharose	68	6,23	4,236	48	0,764	3,40	0,152	1,59
3	2240	Lactose	63	7,00	4,41	43	0,59	3,15	0,118	1,37
4	2030	Maltose	63	6,89	4,34	43	0,66	3,15	0,132	1,53
5	2030	Glycose	90	4,4	3,96	70	1,04	4,5	0,208	1,48
6	2170	Id.	97	3,75	3,637	77	1,363	4,85	0,272	1,77
7	2400	Lévulose	90	4,4	4,00	70	1,00	4,5	0,208	1,43
8	2200	Galactose	98	3,71	3,635	78	1,365	4,9	0,273	1,75
9	2400	Mannite	89	4,38	3,9	69	1,1	4,45	0,220	1,59
10	2250	Arabinose	118	3,1	3,65	98	1,34	5,9	0,268	1,36
11	2050	Id.	120	3,0	3,6	100	1,4	6,0	0,280	1,40

Pour ce qui a trait à la transsudation de l'eau, on voit que les quantités de liquide retrouvées dans l'intestin et par conséquent le rapport $\frac{l'}{l}$ augmentent graduellement depuis le trihexose, raffinose (coeff. 2,5) jusqu'au pentose, arabinose (coeff. 6), en passant par les bihexoses (coeff. moyen 3, 2) et les hexoses (4, 6); en d'autres termes que le pouvoir d'attraction pour l'eau, ou l'énergie de l'action purgative de ces sucres, croit en raison inverse des poids moléculaires et en raison directe de la pression osmotique (de même que leur pouvoir diurétique, lorsqu'ils sont injectés dans le torrent circulatoire). On ne peut pas dire rigoureusement que ces valeurs du coefficient de transsudation soient inversement proportionnelles aux poids moléculaires, mais leur progression régulière est cependant digne d'attention. A ce propos il faut remarquer que pour les bihexoses qui se dédoublent dans l'intestin sous l'action des ferments sécrétés, le coefficient doit atteindre une valeur un peu plus forte que celle qu'il aurait si le sucre restait inaltéré. Tel était plus particulièrement le cas pour le sucre de canne, car le liquide intestinal au bout de deux heures renfermait toujours à côté du sucre non dédoublé (et qui assurément comptait pour la plus grande part) une proportion plus ou moins grande de sucre interverti dont la présence venait hausser la pression osmotique pendant le cours de l'expérience. Pour l'estimation du sucre restant dans l'intestin, le sucre réducteur était d'abord évalué, puis le saccharose non



dédoublé était interverti par ébullition avec l'acide sulfurique; la somme du sucre réducteur était alors dosée, et ramenée par le calcul à sa valeur en sucre de canne.

La loi de proportionnalité du volume de liquide transsudé aux doses de solutions introduites dans l'intestin put aussi être vérifiée avec les divers sucres. C'est ainsi qu'avec le raffinose et l'arabinose, en injectant dans l'anse intestinale la moitié du volume précédemment employé, soit 10 c.c. de la solution à 25 °/₀, on obtint au bout de deux heures 27 c.c. avec le raffinose et 64 c.c. avec l'arabinose.

Albertoni (loc. cit.) dans le mémoire où il étudie comparativement la résorption des différents sucres ingérés par la bouche chez des chiens, fait remarquer qu'avec le lactose, la quantité de liquide retrouvée dans le tube digestif était plus considérable que celle qui avait été introduite, « ce qui explique que le sucre de lait puisse être purgatif et soit employé dans ce but par le peuple ». Mais on peut constater dans ses propres tableaux d'expériences, que les solutions de glycose à 22 °/₀ amenaient elles aussi une forte exhalation d'eau dans le tube digestif, et que dans un cas avec le lactose, où cette transsudation fut particulièrement considérable, il s'agissait d'une solution à 50 °/₀. En réalité on voit par mes expériences que le lactose est et doit être, d'après des lois physiques, moins purgatif que le glycose, de même aussi qu'il est moins diurétique que ce dernier en injection intraveineuse.

Etant donnée la relation étroite qui apparaît entre le poids moléculaire des sucres et leur force d'attraction pour l'eau, on était, semble-t-il, en droit de s'attendre à ce qu'en s'élevant dans la série au-dessus des pentoses, jusqu'aux alcools tétravalents, la progression des valeurs de la transsudation de l'eau se maintiendrait. Aussi pensais-je que l'érythrite (poids moléculaire = 122) aurait une action purgative encore plus énergique que l'arabinose, d'autant que ce corps, ainsi que l'a constaté M. Arrous, possède en injection intraveineuse une action diurétique extrêmement intense (coefficient diurétique moyen = 4, celui de l'arabinose étant 3,4, celui du glycose 2, 8, celui du lactose 2,2 pour les solutions à 25 °/₀). Mais il n'en fut rien et le coefficient purgatif se trouva être 4,5 pour l'érythrite, le même par conséquent que pour le glycose. De même pour l'alcool trivalent, glycérine, le coefficient fut trouvé dans un cas 4,1, à la dilution de 25 °/₀. L'arabinose marque donc une limite à laquelle dans la série des sucres, le coefficient purgatif cesse de croître. Il faut remarquer d'ailleurs que pour la diurèse, l'érythrite représente aussi une telle limite à l'accroissement du coefficient diurétique; car celui-ci avec la glycérine

tombe à 2, comme je m'en suis assuré en injectant cette substance en solution à 25 % dans l'eau salée à 0,9 % (en solution aqueuse simple la glycérine détruit les globules rouges; elle ne les touche plus en solution saline isotonique).

En ce qui concerne la résorption étudiée comparativement pour les différents sucres en solution à 25 %, on remarquera tout d'abord dans le tableau précédent que le pourcentage de sucre du liquide retrouvé dans l'intestin au bout de deux heures varie selon les sucres, en sens inverse des quantités de liquide transsudées et dans le même sens que les poids moléculaires, c'est-à-dire qu'il va en diminuant du raffinose à l'arabinose. Il devait forcément en être ainsi; car puisque d'une part les solutions enfermées dans une anse intestinale tendent à se mettre en équilibre isotonique avec le sang, et que c'est au sucre que revient le principal rôle dans la réalisation de cet équilibre, et puisque d'autre part chaque sucre possède un coefficient isotonique propre qui augmente avec le poids moléculaire, il est clair que les teneurs pour cent en sucre du liquide intestinal, au moment où l'équilibre isotonique est atteint, doivent être en rapport direct avec les différences des poids moléculaires. Effectivement on peut constater que ces valeurs se rapprochent pour chaque sucre de celles qui fourniraient des solutions isotoniques au sérum, tout en demeurant pour certaines d'entre elles un peu inférieures aux valeurs théoriques, soit parce que l'expérience était prolongée un peu au delà du temps nécessaire à la réalisation de l'équilibre isotonique, soit parce que les sels transsudés prenaient une part plus ou moins grande à cet équilibre. L'écart était surtout accusé pour le raffinose qui, au bout de deux heures, tombait à 8,8 % dans le liquide intestinal, alors que sa solution isotonique au sérum serait théoriquement de 12 %. Pour les bihexoses, les hexoses et l'arabinose cet écart était beaucoup moins fort. Le pourcentage de sucre du liquide intestinal variait entre 6 et 7 avec le saccharose et le maltose, et atteignait 7 avec le lactose (le calcul exigerait 7,9); il oscillait autour de 4 avec les hexoses (le calcul donne 4,4); il était de 3 avec l'arabinose (calcul : 3,6).

Quant à l'intensité de la résorption, les chiffres du tableau inscrits dans les colonnes s' (quantités absolues de sucre résorbées) et $\frac{s'}{s}$ (quantités relatives) montrent qu'elle suit une progression régulière en rapport inverse avec les poids moléculaires. Sur les 5 gr. de sucre introduits dans l'intestin, il en était résorbé de 1 gr. à 1,36 gr. avec les hexoses et jusqu'à 1,4 gr. avec l'arabinose, tandis qu'avec les bihexoses et le raffinose, la résorption



était notablement plus faible. Du raffinose il n'était résorbé que 0,51 gr.; du lactose 0,59 gr.; du maltose 0,66 gr. et du saccharose 0,76 gr. Entre ces valeurs de la résorption et celles de la transsudation de l'eau il n'y a pas proportionnalité rigoureuse; toutefois on remarquera par les chiffres de la dernière colonne du tableau que le rapport entre ces deux quantités $\frac{s'}{t}$ tend vers une certaine valeur moyenne. Tous ces chiffres montrent clairement qu'il existe une relation directe entre l'intensité de la résorption des différents sucres et la pression osmotique de leurs solutions.

Par ces résultats, je m'écarte un peu des conclusions d'Albertoni pour qui la rapidité et l'intensité de la résorption du maltose et du saccharose sont beaucoup plus considérables que celles du glycose, et ne tombe d'accord avec lui que pour le lactose dont il trouve l'absorption comparativement plus faible. Mais on remarque, en étudiant les tableaux d'expériences de ce physiologiste, qu'il a employé pour les deux premiers sucres des concentrations plus fortes que pour le glycose, et que dans un cas où le maltose fut donné à 22 % l'absorption se trouva être égale à celle du glycose à la même concentration. Au surplus, Albertoni ayant adopté une technique toute différente de la mienne, je ne crois pas devoir insister sur ces divergences.

b) *Résorption comparée des sucres en solutions isotoniques.* — Il résulte des expériences précédentes, qu'en présentant à l'intestin les différents sucres en solutions hypertoniques et à la même concentration pondérale, l'intensité de la résorption croît en raison inverse du poids moléculaire de ces substances. Ce phénomène est évidemment en rapport avec la tension osmotique, celle-ci présentant, pour les diverses espèces de sucre à la même concentration, des valeurs d'autant plus élevées que le poids moléculaire est plus faible. Mais maintenant pour faire abstraction de ce dernier facteur, et rechercher quelle influence les autres propriétés des sucres auraient sur l'intensité de la résorption, j'ai introduit dans l'anse intestinale les différents sucres en solutions isotoniques entre elles. De plus, pour supprimer complètement le courant endosmotique, j'ai employé des concentrations telles que la pression osmotique des solutions fût égale à celle du sérum sanguin ou du moins s'en approchât de très près.

Pour réaliser avec les différents sucres des solutions isotoniques au sérum sanguin, il n'y avait qu'à s'appuyer sur cette donnée de de Vries, savoir que 3 molécules de sucre possèdent la même force attractive pour l'eau que 2 molécules de NaCl. Puisqu'on sait d'autre part que la solution de chlorure de sodium isotonique au sérum de lapin est de 0,95 %, il suffisait

pour avoir avec un sucre quelconque une solution isotonique au sérum d'exécuter un simple calcul d'après cette formule $\frac{3 \times p}{2 \times 58,5} \times 0,95$ (p étant le poids moléculaire du sucre employé et 58,5 celui du chlorure de sodium). Mais je pouvais aussi, pour effectuer ce calcul, me baser sur les valeurs limites isotoniques déterminées expérimentalement pour chaque sucre à l'aide de la méthode des globules rouges, valeurs que j'ai données au début de ce travail. Comme on sait, d'autre part, que cette même valeur limite est atteinte avec le sérum de lapin quand on l'additionne de 90 % d'eau environ (d'après les déterminations de HAMBURGER), il était facile d'établir par un simple calcul de proportion quelles devaient être les solutions sucrées isotoniques au sérum. Or, on arrive ainsi pour ces solutions à des valeurs plus élevées que celles que l'on obtient à l'aide du coefficient de DE VRIES. Cela tient à ce que les valeurs limites isotoniques, telles que je les ai déterminées par l'expérience directe, sont plus fortes que les valeurs théoriques obtenues au moyen de ce coefficient. De plus, les sucres sont des substances qui ne se dissocient pas, tandis que le sérum au contraire présente le phénomène de la dissociation de ses molécules en ions. Il en résulte que la tension osmotique du sérum étendu d'eau est déterminée par le nombre de ses molécules non dissociées + le nombre de ses ions. Si donc le sérum est additionné d'eau jusqu'à la valeur limite isotonique pour les globules rouges, il est bien exact de dire qu'à ce moment sa tension osmotique est égale à celle d'une solution sucrée portée elle-même à la valeur limite isotonique; mais un calcul de proportion édifié sur cette base, ne peut pas donner exactement le titre de la solution sucrée isotonique au sérum non dilué. En somme, on ne peut compter sur la méthode précédente pour déterminer d'une manière exacte les titres isotoniques au sérum, qu'en opérant avec des liquides qui se dissocient à peu près de la même façon que le sérum, comme par exemple les solutions de NaCl. Or, tel n'est pas le cas pour le sucre. C'est pourquoi les titres des solutions sucrées isotoniques au sérum déterminés par cette méthode sont trop élevés. Ainsi, par exemple la solution de glycose isotonique au sérum serait de 4,9 % en se basant d'une part sur la valeur limite isotonique de cette substance qui est 2,6 %, comme je l'ai trouvé par l'expérience directe, et d'autre part sur ce fait que le sérum de lapin doit être étendu de 90 % d'eau pour atteindre cette même valeur limite, tandis que en réalité la solution de glycose isotonique au sérum serait 4,4 % d'après le coefficient de DE VRIES. La méthode des globules rouges et de la dilution du sérum conduit donc à des valeurs un peu hypertoniques. Néanmoins,

j'ai employé aussi ces solutions parallèlement à celles qu'indique le calcul d'après le coefficient de DE VRIES.

J'ai comparé entre eux pour leur résorption des sucres à poids moléculaires très différents. Parmi les sucres à poids moléculaire élevé, j'ai choisi le raffinose, non seulement en raison de la grandeur de son poids moléculaire (504), mais encore parce que j'ai pu constater que ce sucre demeure absolument inaltéré dans l'intestin, ce qui n'était pas le cas avec les bihexoses, saccharose et maltose, et même avec le lactose; parmi les hexoses, le glycose et le galactose (poids moléculaire 180); parmi les pentoses, l'arabinose (150). Les valeurs limites isotoniques étant atteintes avec ces sucres pour des solutions à 7,5 °/₀ avec le raffinose 2,6 °/₀ avec le glycose; 2,2 °/₀ avec l'arabinose, la méthode de la dilution du sérum conduisait aux valeurs suivantes pour les solutions isotoniques au sérum : 14,2 °/₀ avec le raffinose, 4,9 °/₀ avec le glycose, 4,18 °/₀ avec l'arabinose. Calculés à l'aide du coefficient de DE VRIES, ces titres devaient être abaissés à 12 °/₀ pour le raffinose, 4,4 °/₀ pour le glycose; 3,6 °/₀ pour l'arabinose. Le tableau suivant indique les résultats des expériences.

Quantité de solution introduite 50 c.c.

Anse de 1 mètre. Durée de l'expérience : 2 heures.

Nos	Nature du sucre	Titre de la solution °/₀	Sucre introduit en gr. (s)	RETROUVÉ			Sucre résorbé en gr. (s')	$\frac{s'}{s}$
				Liquide en c.c.	Sucre °/₀	Sucre en gr.		
1	Raffinose	14,2	7,1	63	10,3	6,289	0,611	0,08
2	—	12,0	6,0	58	9,5	5,510	0,49	0,08
3	—	9,0	4,5	46	9,06	4,167	0,333	0,07
4	Glycose	4,9	2,45	53	2,76	1,462	0,988	0,40
5	—	4,4	2,2	39	3,17	1,236	0,964	0,43
6	Galactose	4,9	2,45	48	3,41	1,636	0,814	0,33
7	Arabinose	4,18	2,09	60	2,64	1,584	0,506	0,24
8	—	3,60	1,8	48	2,37	1,137	0,663	0,36

On voit d'après cela qu'en variant les solutions des différents sucres de manière que chacune d'elles fut à peu près à la même concentration moléculaire que le sérum, l'intensité de l'absorption se montra la plus élevée pour les deux hexoses étudiés, glycose et galactose, moindre pour l'arabinose et comparativement beaucoup plus faible pour le raffinose, tant en valeur absolue s' qu'en valeur relative $\frac{s'}{s}$. Si en solution à 25 °/₀, l'intensité de la résorption pour l'arabinose atteignait celle du glycose, cela tenait donc à la concentration moléculaire plus élevée du premier de ces sucres.

Pour ce qui est du volume de liquide retrouvé dans l'intestin, il était un peu plus grand que le volume introduit lorsque les concentrations étaient calculées à l'aide de mes coefficients isotoniques pour les globules rouges; les solutions devaient dans ce cas être un peu hypertoniques. Lorsque les concentrations étaient calculées au moyen du coefficient de DE VRIES, le volume du liquide retrouvé était notablement diminué avec le glycose, mais peu modifié avec l'arabinose et augmenté avec le raffinose. Pour ce dernier sucre on n'obtint une diminution légère du volume du liquide intestinal qu'en abaissant la concentration notablement au-dessous de la valeur isotonique.

En résumé, lorsqu'on compare la résorption des différents sucres en les introduisant dans l'intestin en solutions hypertoniques et à la même concentration pondérale, on voit l'intensité de la résorption croître avec la diminution du poids moléculaire, c'est-à-dire avec l'augmentation de la pression osmotique. Mais si ces sucres sont présentés à l'intestin en solutions équimoléculaires et isotoniques au sérum, l'intensité de la résorption se montre prédominante pour les hexoses (spécialement glycose).

Montpellier, mai 1900.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität München.
(Dir. Prof. H. v. Tappeiner.)

Ueber die Wirkung von Tetramethylammoniumchlorid

von

A. JODLBAUER.

(Mit 1 Curve im Text.)

In der Abhandlung v. Tappeiner's (1) « Ueber die Wirkung der Chlormethylate einiger Azole auf Atmung und Kreislauf » wurde auch das Tetramethylammoniumchlorid, ein Derivat des Ammoniumchlorids, wobei die 4 Wasserstoffe durch Methylgruppen ersetzt sind, in die Untersuchung gezogen. Der Körper, der sehr giftig ist, beeinflusst sehr stark Atmung und Blutdruck; Gaben von 25 mgr. pro Kilo bei Kaninchen lähmen die Atmung und bewirken ein Sinken des Blutdruckes bis auf einige Millimeter. Diese Erscheinungen sind auch von Dufaux (2) beschrieben, der aber auf eine nähere pharmakologische Untersuchung nicht eingeht und am Schlusse seiner Abhandlung die Hoffnung ausdrückt, es möge diese sehr interessante Base bald noch weiter untersucht werden. Auf die die Nervenendigungen lähmende Wirkung dieses Körpers wies Bufalini (3) hin, der das Tetramethyl- und Tetraaethylammonium als Ersatz für Curare vorschlug. Tillie (4) zog das Chlorid dieser Base in seiner Arbeit über Curare mehrmals zum Vergleich mit der Wirkung des Curare heran.

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37, Jahrg. 1896, p. 325.

(2) Inaug. Dissertation, Berlin, 1888.

(3) Annal. di chimic. med., farm., 1885, p. 292.

(4) Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 27, p. 1.

In wieweit das von DUFAUX verwendete Tetramethylammoniumpräparat chemisch rein war, lässt sich nicht ersehen. Jedenfalls liegen die von ihm für Frosch und für Kaninchen angegebenen tötlichen Dosen viel höher als die von mir gefundenen.

Bei der *Darstellung* des Chlorids geht man am besten vom Iodid aus. Das Tetramethylammoniumjodid, das aus den Fabriken bezogen wird, ist ein völlig unreines Präparat. Es enthält grosse Mengen von Iodammonium. Ich habe das Präparat deshalb selbst hergestellt nach den Angaben A. W. HOFFMANN's(1). « Die durch Einwirkung von Ammoniak auf einen Überschluss von Iodmethyl erhaltene Lösung setzt beim Erkalten prächtige, blendend weisse flache Nadeln ab, welche sich nur schwierig in kaltem Wasser lösen und durch öfteres Waschen mit kaltem und wiederholtes Umkrystallisieren aus siedendem Wasser leicht vollkommen rein erhalten werden können. Die Krystalle sind Tetramethylammoniumjodid; alle übrigen Salze bleiben in der Mutterlauge. »

Eine Analyse des auf diese Art dargestellten Präparates ergab 62,95 % und 63,12 % Iod. Der theoretische Gehalt wäre 63,13 %.

Die *grosse Giftigkeit* dieses Körpers legte den Gedanken nahe, ob derselbe sich nicht etwa bei dem Fäulnisprozesse bilden könne und ein *Ptomain* sei. Die schon erwähnte *Curare-artige Wirkung* könnte diese Vermutung stützen. PANUM(2), der als erster ein chemisch putrides Gift isoliert hat, vergleicht dasselbe seiner pharmakologischen Wirkung nach mit Curare. MORRIGGIA und BATTISTINI(3) erhielten aus Leichenteilen wässrige Extrakte von der Wirkung des Curare. SELMI stellte aus den Eiweissfäulnisprodukten eine krystallinische, alkaloidähnliche Substanz her, die dem Curare glich. Was die *chemische Constitution* betrifft, so findet sich unter den Ptomainen ein ganz ähnlich gebauter Körper, ebenfalls eine quaternäre Ammoniumbase, das Neurin. Dieses Trimethylvinylammoniumoxhydrat ist eine der interessantesten von BRIEGER aus faulem Fleische dargestellten Fäulnisbasen. Die Genese des Neurins erklärt BRIEGER aus dem durch die Fäulnis eintretenden Zerfall des Lecithins in seine Componenten : Stearinsäure, Palmitinsäure, Glycerinphosphorsäure und Cholin, und der Abspaltung eines Moleküls Wasser aus dem Cholin. Experimentell konnte er das Cholin nicht bis zum Neurin abbauen. Es war also die Idee, dass das Tetramethylammoniumhydroxyd sich in

(1) Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 79, p. 16, 1851.
(2) Cit. nach BRIEGER : *Ueber Ptomaine*. Berlin, 1885.
(3) Gazz. clinic. ital., 1875; Bericht der deutsch. chem. Gesellsch., 1876.

Fäulnisgemengen finden liesse, von mehreren Gesichtspunkten aus gerechtfertigt.

Um dieselbe weiter zu verfolgen, war es notwendig die pharmakologische Wirkung dieser Base genau kennen zu lernen.

Versuche an Kaltblütern.

Bei den an *Fröschen* angestellten Versuchen ging hervor, dass das Tetramethylammoniumchlorid vor allem ein Atemgift ist. Gaben von 0,0003—0,0004 gr. dem Lymphsack einverleibt, verlangsamen fast sogleich die Schlundatmung und bringen sie nach einigen Minuten zum Stillstand. Zu dieser Zeit ist auch die willkürliche Bewegung stark beeinflusst. Die Bewegungen sind matt und kraftlos und bald stellt sich vollkommene Bewegunglosigkeit ein. Elektrische Reize zeigen, dass die Lähmung peripher ist. Die Muskelsubstanz direkt gereizt reagirt. Dieses *Unvermögen der Reizübertragung vom motorischen Nerven auf die quergestreiften Muskeln* hat die Substanz mit vielen Ammoniumverbindungen gemeinsam. RABUTEAU (1) wies zuerst auf die Curare-Wirkung der Ammoniumbasen hin. BRUNTON und CASH (2) fanden diese Wirkung bei einer Reihe von Salzen und Hydraten von Alkylammoniumverbindungen. F. HOFMEISTER (3) studierte einige einfache Ammoniumsalze und Platinammoniumverbindungen. Er fand, « dass die Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen innerhalb des Moleküls ein immer stärkeres Hervortreten einer curare-ähnlichen Wirkung zur Folge hat. » Dass die quaternären Basen der Fettreihe und der aromatischen Reihe ausnahmslos auf die Nervenenden wirken, hebt BOEHM hervor. Er hält es für wahrscheinlich, dass unter den Bedingungen der chemischen Struktur, welche eine intensive Nervenendwirkung hervorbringen, die quaternäre Bindung des Stickstoffs eine ist (4). »

Jedenfalls spielen die Methylgruppen dieses Körpers beim Zustandekommen dieser Wirkung ebenfalls eine grosse Rolle. HOPPE-SEYLER (5) fand für das Chinotoxin, das Dimethylsulfat des Dichinolins, dass es die vorhandenen Methylgruppen sind, die dem Körper die specifische Curare-Wirkung verschaffen. BROWN und FRASER (6) fanden, dass Methylirung und Aethylirung von verschiedenen Alkaloiden Curare-Wirkung hervor-

(1) Comptes rendus, vol. LXXVI, 1873, p. 887.
(2) Proceedings of the Roy. Soc. of London, 1883, vol. XXXV, p. 324.
(3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Jahrg. 1883. Bd. 16, p. 393.
(4) Cit. nach SANTESSON. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, p. 28.
(5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24, Jahrg. 1888, p. 241.
(6) Transact. of the R. Soc. of Edinburgh, XXV, 1868, p. 53.

bringen, so von Strychnin, Thebain, Brucin, Codein und Morphin. Im wesentlichen bestätigt wurden diese Angaben für Methylstrychnin von BUCHHEIM und LOOS (1), von G. VALENTIN (2), von LOEBISCH und SCHOOP (3), von FAURE (4) und von MUTERT (5), für Morphin von D. B. DOTT und RALPH STOCKMANN (6) sowie von HARTWICH (7). TILLIE (8) dagegen vertritt die Ansicht, dass durch die Addition der Methylgruppe zum Strychnin « nicht eine völlige Umwandlung, des Wirkungscharakters, sondern lediglich eine Modifikation der Aufeinanderfolge und der Intensität der Grundwirkung des Strychnins » eintritt. Dieselbe Nervenenden lähmende Wirkung fanden JOLYET und CAHOURS (9) beim Methylanilin.

Die kleinste Dosis des Tetramethylammoniumchlorids die eben zu vollkommener Lähmung führt ist bei Esculenta 0,000005 pro 1 gr. Körpergewicht. Sie tritt nach 8—10 Minuten ein, und hält ca 2 Stunden an. Nach dieser Zeit beginnt der Frosch reflektorisch wieder zu reagieren. Die Atmung beginnt wieder und es kommt zu vollkommener Erholung. Je grösser die injicierten Dosen sind, um so länger dauert der Lähmungszustand. Mit der zwanzigfachen Dosis 0,00005 gr. per 1 gr. Körpergewicht hält derselbe 3 Tage an. Noch höhere Dosen sind tötlich, indem das Herz zu schlagen aufhört.

I. — Injektion von 0,000005 pro 1 gr. Körpergewicht. Atmung nach einer Minute stark verlangsamt. Nach 5 Minuten willkürliche Bewegungen eingestellt. Nach 1/2 Stunde auf Kneifen der hinteren Extremität schwache Bewegung. Nach ca 3 Stunden Bewegungen und Atmung wieder normal.

II. — Injektion von 0,00001 pro 1 gr. Körpergewicht. Nach 2 Minuten Atemstillstand. Nach 3 Minuten völlige Lähmung, die ca 4 Stunden anhält.

III. — Injektion von 0,00002 pro 1 gr. Körpergewicht. Fast sogleich nach der Injection Atemstillstand und alsbald Lähmung. Nach 1 1/2 Tagen Erholung.

IV. — Injektion von 0,00003 pro 1 gr. Körpergewicht. Der Atemstillstand und die Lähmung halten 2 Tage an.

V. — Injektion von 0,00005 pro 1 gr. Körpergewicht. Die Erholung beginnt erst am 4. Tage.

---

(1) ECKHARD's Beitr. f. Anat. u. Physiol., 1870, Bd. 5, p. 179.
(2) PFLÜGER's Arch. 1873, Bd. 7, p. 222.
(3) Wiener Akademie Berichte, 1855, Bd. 92, Abt. 2, p. 1001.
(4) Inaug. Dissertation Dorpat, 1880.
(5) Inaug. Dissertation Kiel, 1894.
(6) Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, 1890, vol. XVII, p. 321.
(7) Inaug. Dissertation Kiel, 1896.
(8) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 27, Jahrg. 1890, p. 21.
(9) Comptes rendus, vol. LXVI, Jahrg. 1868, p. 1131.

Auf die *Nervenstämme* wirkt das Tetramethylammoniumchlorid nicht ein. Wurde der Gastrocnemiusmuskel mit dem Nervus ischiadicus herauspräparirt und der Muskel in ein Schälchen mit physiologischer Kochsalzlösung gebracht, während der Nerv über einem kleinen Reiter aus Kork in ein daneben stehendes Gefäss mit 0,2 % Tetramethylammoniumchloridlösung hing, blieb noch nach vielen Stunden der Muskel vom Nerv aus erregbar.

Wirkt das Tetramethylammonium auf die *sensiblen Nerven* des Frosches? Um diese Frage zu entscheiden, ist es nötig die hinteren Extremitäten völlig von dem Gifte abzuschliessen. Es geschieht dies am besten, nach der von Cl. Bernard angegebenen Methode, bei der mit sorgfältiger Schonung des Plexus auf beiden Seiten der Hüftbeine die sämtlichen Weichteile ligiert werden. Da Goltz gezeigt hat, dass vom Gehirn aus Erregungen zu den Centren des Rückenmarks gehen, welche das Reflexvermögen schwächen, ist es, um einwandfreie Versuche anzustellen, nötig das Grosshirn unterhalb der Medulla ablongata vom Rückenmark abzutrennen. An so präparierten Fröschen zeigte es sich nun, dass nach der Vergiftung mit Tetramethylammoniumchlorid in kleinen Dosen, sowie in Mengen, die die zur völligen Lähmung nötigen weit überschreiten, von den vergifteten, wie unvergifteten Stellen aus elektrische Reize Reflexbewegungen auslösen. Es bleiben also die sensiblen Nervenendigungen unbeeinflusst. Ferner zeigt der Versuch, dass die *Leitung im Rückenmark* erhalten ist. Es wurde hiebei auch die Erfahrung gemacht, dass die Reflexe im Hochsommer viel intensiver ausfallen, wenn die Frösche vor dem Versuche einige Tage auf Eis gekühlt sind.

Sehr grosse Dosen, die das fünfzigfache der Normaldosis, das heisst der Dosis, die eben zu peripherer Lähmung führt, überschreiten, bringen auch eine Lähmung der sensiblen Endigungen hervor. In diesem Zustand lösen auch elektrische Reize auf das blosgelegte Rückenmark keine Bewegung der unterbundenen Extremitäten mehr aus: Es ist auch das Rückenmark gelähmt.

Tillie hat in seiner Abhandlung über die Wirkung des Curare das Verhalten von *Gehirn und Rückenmark* studiert. Er bewies, dass geringe Dosen Curare die reflexhemmenden Centren im Gehirne erregen, grosse Dosen dieselben lähmen und sodann die Reflexerregbarkeit im Rückenmark bis zum Tetanus steigern. Dass es nur in seltenen Fällen zu einem Tetanus kommt, erklärt er damit, dass durch die allgemeine Gefässparalyse die nötige Giftmenge nicht ins Rückenmark gelangen kann. Wird das Gift nach Ligatur der Aorta abdominalis communis, einer Aorta ascendens

und eines Trunkus pulmo-cutaneus langsam in die andere Aorta dicht am Herzen injicirt, so dass das Gift durch die Occipito-vertebrales zum Centralnervensystem fliessen muss, so tritt stets an den abgebundenen Extremitäten Tetanus auf. Ebenso, wenn das Gift direkt auf das freigelegte Rückenmark aufgeträufelt wird.

Ich habe viele derartige Versuche angestellt und nie eine erregende Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf das Rückenmark gesehen.

Eine interessante Erscheinung spielt sich vor dem Eintritte der völligen Reflexlosigkeit an den *Muskeln* ab. An den Muskelgruppen der oberen wie unteren Extremität kommt es zu fibrillären Zuckungen. Da dieselben auch nach Durchschneidung des Nerven auftreten, können sie nur von den Nervenendigungen oder der Muskelsubstanz selbst ausgehen. Wurde dem Frosche zuerst Curare injicirt, so traten sie nicht auf. Es würde sich also um eine Erregung der Nervenenden handeln. Allerdings könnte durch das Curare die Muskelsubstanz selbst eine derartige Veränderung erleiden, dass die fibrillären Zuckungen nicht mehr zu stande kommen können. Diese Annahme erscheint sogar wahrscheinlich, da diese Muskelzuckungen bei der Vergiftung mit Tetramethylammoniumchlorid dann auftreten, wenn die willkürlichen Bewegungen nur mehr sehr matt sind und die Rückenlage ertragen wird, wenn also schon die Nervenenden lähmende Wirkung begonnen hat. Diese fibillären Zuckungen treten auch dann auf, wenn man den Gastrocnemiusmuskel, dessen Perimysium unverletzt ist und der in physiologischer Kochsalzlösung unbewegt liegen bleibt, in 0,1 % Tetramethylammoniumlösung bringt; die Zuckungen halten mehrere Minuten an.

Was die *Einwirkung* des Tetramethylammoniumchlorids *auf das Herz* betrifft, so sind die Mengen, die eben zu peripherer Lähmung führen, wirkungslos. Grössere Dosen verlangsamen den Herzschlag. Doch selbst die 100-fache Menge der Normaldosis, die bereits Rückenmarkslähmung erzeugt, führt nicht zum Herzstillstand. Erst 500—1000fache Menge der Normaldosis können Herzstillstand erzeugen. Die Verlangsamung der Herzbewegung lässt sich in den meisten Fällen durch Atropin aufheben. Hat die Pulsverlangsamung lange Zeit bestanden, konnte durch Atropin keine Beschleunigung mehr erzielt werden. Dass aber auch bei kurzbestehender Pulsverlangsamung die Atropinwirkung nicht stets auftrat, kann damit zusammenhängen, dass den einzelnen subcutanen Injektionen bald mehr, bald weniger von dem Tetramethylammonium in den Kreislauf gelangte. Das Gift blieb in den einzelnen Fällen in den Rückenlymphsack

injicirt liegen. Ähnliches fand BÖHM(1) beim Curarin. « Es fanden sich eine Stunde nach der Vergiftung bei der Präparation noch Reste der Lösung im Lymphsack vor. Die Resorption wird offenbar durch die allgemeine Gefässlähmung, welche grössere Curarindosen auch bei Fröschen bedingen und die zu einer stetigen Abnahme des Herzvolums führt, eine Grenze gesetzt. » Es wurden deshalb Versuche mit der ENGELMANN'schen Suspensionsmethode gemacht, wobei das Tetramethylammoniumchlorid direkt in die Venen injicirt wurde. Es zeigte sich, dass bei Injektion von 0,00004 gr. pro 1 gr. Körpergewicht, also mehr als der 100-fachen Menge der Normaldosis nach 5 Minuten die Zahl der Herzschläge von 60 auf 33 in der Minute sank. Dabei ist die Zeitdauer vom Moment der Atriumsystole bis zum Ende der Ventrikeldiastole, also die Zeitdauer der Herzperistaltik nicht geändert, sie beträgt 1 $^1/_6$—1 $^2/_6$ Sekunden. Die Verlängerung der Herzperioden rührt also ausschliesslich von den Pausen her. Die Höhe der Curven stieg dabei von 11 mm. auf 11,5. Dieser Zustand blieb sich lange Zeit gleich, nur dass die Curvenhöhe auf 14 mm. stieg. Eine weitere gleich grosse Injektion brachte die Höhe zum Absinken auf 9,5 mm. Die Zeit der Herzperistaltik blieb unverändert. Die Zahl der Systolen betrug 27 in der Minute. Die wiederholte Injektion änderte den Curvencharakter in so ferne als der letzte grosse Anstieg, der mit dem Moment beginnt, an welchem die von der Ventrikelsystole herrührende Verkürzung den durch Dehnung der Aorten bewirkten Längenzuwachs der Herzachse zu übertreffen anfängt, nicht mehr steil, sondern bogenförmig erfolgt. Dadurch wächst die Zeitdauer der Herzbewegung auf 1 $^4/_6$ Sekunden. Die Herzpausen betrugen 1 $^1/_6$ Sekunden. Bei weiteren Injektionen entstanden Pausen von 4 und mehr Sekunden. Auf Atropininjektionen wurden die Pausen wieder kürzer, bis $^4/_6$ Sekunden, während die Dauer der einzelnen Herzperistaltik weiter zunahm.

Die Verlangsamung der Herzschläge ist also wesentlich verursacht durch Vagusreizung.

Versuche an Warmblütern.

Die tötliche Dosis für **Mäuse** ist 0,00002 gr. auf 1 gr. Körpergewicht. Dosen von 0,00001—0,000015 bringen anfänglich eine Beschleunigung dann eine Verlangsamung der Atmung hervor. Der Gang ist etwas schwerfällig, was sich besonders an den hinteren Extremitäten zeigt; der Körper wird beim Laufen nicht mehr vom Boden abgehoben, sondern

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 35, p. 19.



geschleift. Die niedrigste tötliche Dosis zeigt anfänglich das gleiche Vergiftungsbild. Die Atmung wird nach ca 1/4 Stunde dyspnoeisch; es tritt Zittern am ganzen Körper ein; das Tier legt sich zur Seite; es beginnen klonisch-tonische Krämpfe, dann starke Dyspnoe, die zum Respirationsstillstand führt; das Herz schlägt noch lange Zeit weiter.

Für **Meerschweinchen** ist die tötliche Dosis ebenfalls 0,00002 gr. pro 1 gr. Körpergewicht. Die Vergiftungserscheinungen sind die gleichen wie bei den Mäusen. Bei höheren Dosen setzt fast sofort nach der Injektion die Atembeschleunigung ein, der alsbald Dyspnoe folgt. Nach 1/2—1 Min. fällt das Tier zur Seite; unter einigen klonischen Zuckungen der Extremitäten tritt Atemstillstand ein. Ca 2 Minuten liegt das Tier regungslos da; nach dieser Zeit beginnen in den meisten Fällen Zuckungen an den vorderen, besonders aber an den hinteren Extremitäten, die bis zu 5 Min. dauern können. Da das Herz noch lange nach dem Atemstillstand weiter schlägt, könnte die Erscheinung von der im Blute angehäuften Kohlensäure herrühren. Doch traten die Zuckungen auch ein, wenn das Tier mittels Trachealkanüle künstlich beatmet wurde. Auch nach Ischiadicusdurchschneidung blieben dieselben an den Hinterbeinen bestehen. Ich glaube, dass die Erscheinungen identisch sind mit den am Froschmuskel beschriebenen.

Beim **Kaninchen** liegt die mortale Dosis etwas niedriger: 0,006—0,008 pro Kilo Körpergewicht subkutan. Ganz kleine Dosen von 0,001 beeinflussen nur die Atmung. War dieselbe in bekannter Weise von der Trachea aus mit Schreibkapsel und zwischen geschalteter Luftvorlage mit Seitenöffnung registriert, so sah man eine Zunahme der Intensität; die Höhe des Hebelausschlages stieg von 17 mm. auf 19,5. Auch die Frequenz der Atmung nahm zu von 102 auf 114 in der Minute. Gaben von 0,003 brachten Frequenz uud Intensität der Atemzüge zum Absinken. Zugleich fiel der Blutdruck und verringerte sich die Zahl der Herzschläge. Durch Bauchaortenkompression stieg der Blutdruck an, jedoch nicht zur ursprünglichen Höhe. Das Absinken wird also von centraler oder peripherer Lähmung der Vasomotoren herrühren. Die Leistungsfähigkeit des Herzens scheint nicht beeinflusst zu sein; denn nach dem Absinken des Blutdrucks bringen auch grosse Giftdosen keine weitere Veränderung mehr hervor. War die Respiration zum Stillstande gekommen, so brachte die künstliche Beatmung den Blutdruck nicht mehr zum Steigen. Die Tiere lagen bei einem Druck von 25 mm. Quecksilber über eine Stunde völlig reflexlos aufgespannt. Wurden sie nach Unterbindung der Carotis abgebunden und zur Seite gelegt, so zeigten sich nach ca 5 Minuten wieder leichte Atembewegungen,

nach einiger Zeit konnten sich die Tiere wieder erheben und erholten sich vollständig. Der Kohlensäurereiz scheint die Atmung wieder ausgelöst zu haben. Von vielen in dieser Richtung ausgeführten Versuchen möge hier einer folgen :

Kaninchen, 2800 gr. schwer, erhält subcutan Tetramethylammoniumchlorid in 0,95 % Lösung. Luftröhre mit Schreibkapsel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATIONS- Frequenz	RESPIRATIONS- Intensität	BEMERKUNGEN
2 h. 04′	95	276	102	17	
2 h. 05′					Injektion von 0,3 c.c. = 0,00285, also 0,00098 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 08′	103	282	102	18	
2 h. 15′	99	282	102	18,5	Injektion von 0,5 c.c. = 0,00475; also 0,0017 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 18′	101	270	120	19	
2 h. 25′	95	270	114	19	Injektion von 0,6 c.c. = 0,0057; also 0,00196 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 28′	93	258	114	19,5	
2 h. 40′	87	258	114	19,5	Injektion von 0,8 c.c. = 0,0076; also 0,0027 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 45′	80	228	114	17,5	
2 h. 46′					Injektion von 1,0 c.c. = 0,0095; also 0,0034 pro Kilo Körpergewicht.
2 h. 49′	72	204	102	15,5	
2 h. 50′	68	192	96	14,5	
	65	163	90	11,5	Starke Thränensekretion. Ansammlung seröser Flüssigkeit in der Kanüle. Reflexe sind erloschen.
2 h. 55′	76	132	90	10,5	
2 h. 57′	80	114	84	8	Die Atmung erlischt nach einiger Zeit vollständig. Künstliche Atmung.
4 h.					Da der Blutdruck bis 25 mm. Hg sank und sich lange Zeit so niedrig hielt, wurde die Carotis abgebunden und das Tier zur Seite gelegt. Das Tier begann nach 5 Min. spontan wieder zu atmen und erholte sich vollständig.

Bei diesen subcutanen Injektionen kam es ausserdem zu starker Sekretion der Thränendrüse, der Speicheldrüsen, sowie der Schleimhaut des Respirationstractus. In einem Versuche wurden 25 c.c. Speichel aufgefangen. Auch trat starke Diurese ein, die bei Dosen, die bereits die Atmung lähmen, das fünfzigfache der normalen Harnmenge betragen kann.

Harn nach Blasenschnitt direkt aus der Blase aufgefangen.
Die Injektionen erfolgten intravenös.

ZEIT	HARNMENGE	BEMERKUNG
10 h. 10′	0,1	
10 h. 20′	0,1	
		Injektion von 25 c.c. 0,6 % ClNa.
10 h. 30′	0,1	
		Injektion von 25 c.c. 0,6 % ClNa.
10 h. 40′	0,3	
10 h. 50′	0,2	
		Injection von 0,3 c.c. einer 0,04 % Lösung von Tetramethylammoniumchlorid = 0,00012.
11 h.	0,3	
		Injektion von 1 c.c. = 0,0004 gr.
11 h. 10′	0,8	
		Injektion von 2 c.c. = 0,0008 gr.
11 h. 20′	0,5	
		Injektion von 4 c.c. = 0,0016 gr. Künstliche Respir.
11 h. 30′	5,0	
11 h. 40′	0,3	
		Injektion von 4 c.c. = 0,0016 gr.
11 h. 50′	2,5	
11 h. 60′	0,4	

Um mit *Tetramethylammoniumchlorid per os* die gleichen Wirkungen zu bekommen, wie subcutan, sind die 5—10-fachen Dosen nötig. Per os ist demnach die Substanz viel weniger giftig.

Eine besondere Art von Wirkung auf Athmung und Kreislauf ergaben die intravenösen Injektionen. 0,0001—0,0002 gr. pro Kilo Tier in die Vena jugularis injicirt führten zu Atemstillstand, der je nach der injicirten Menge längere oder kürzere Zeit anhielt. Dann setzte die Respiration spontan wieder ein, anfangs etwas verlangsamt und klein, um bald die ursprüngliche Höhe und Frequenz wieder zu erreichen. Bei einem Versuche dauerte bei Injection von 0,0001 pro Kilo Tier die Atempause 5 Sekunden, bei 0,0002 gr. 12 Sekunden, bei weiteren 0,0002 gr. 13 Sekunden, bei 0,0004 gr. 16 Sekunden, bei 0,0006 gr. 12 Sekunden. War eine gewisse Menge Gift in den Körper gelangt, so blieb Frequenz und Intensität der Atmung unter der anfänglichen Höhe und es musste, um das Tier am Leben zu erhalten, künstlich respiriert werden.

Liess man das Tier in ein geschlossenes Gefäss atmen, das nur mit einer Schreibkapsel in Verbindung stand, so sah man mit der Injektion die Hebelausschläge kleiner werden, dann stieg der Hebel über die ursprüngliche Höhe an und hielt sich auf derselben so lange, bis das Tier wieder zu atmen begann. Der Stillstand der Athmung erfolgt also in starker Exspiration.

Mit dem Atemstillstand traten auch wesentliche Änderungen im

Kreislauf ein. Der Blutdruck fiel stark ab, oft bis auf 20 mm. Hg. unter Auftreten hoher Vaguspulse. Dieselben schwanden allmählig und der Blutdruck stieg im Laufe einiger Minuten wieder zur ursprünglichen Höhe an. (Vergleiche die Curve auf S. 194.)

Versuch.

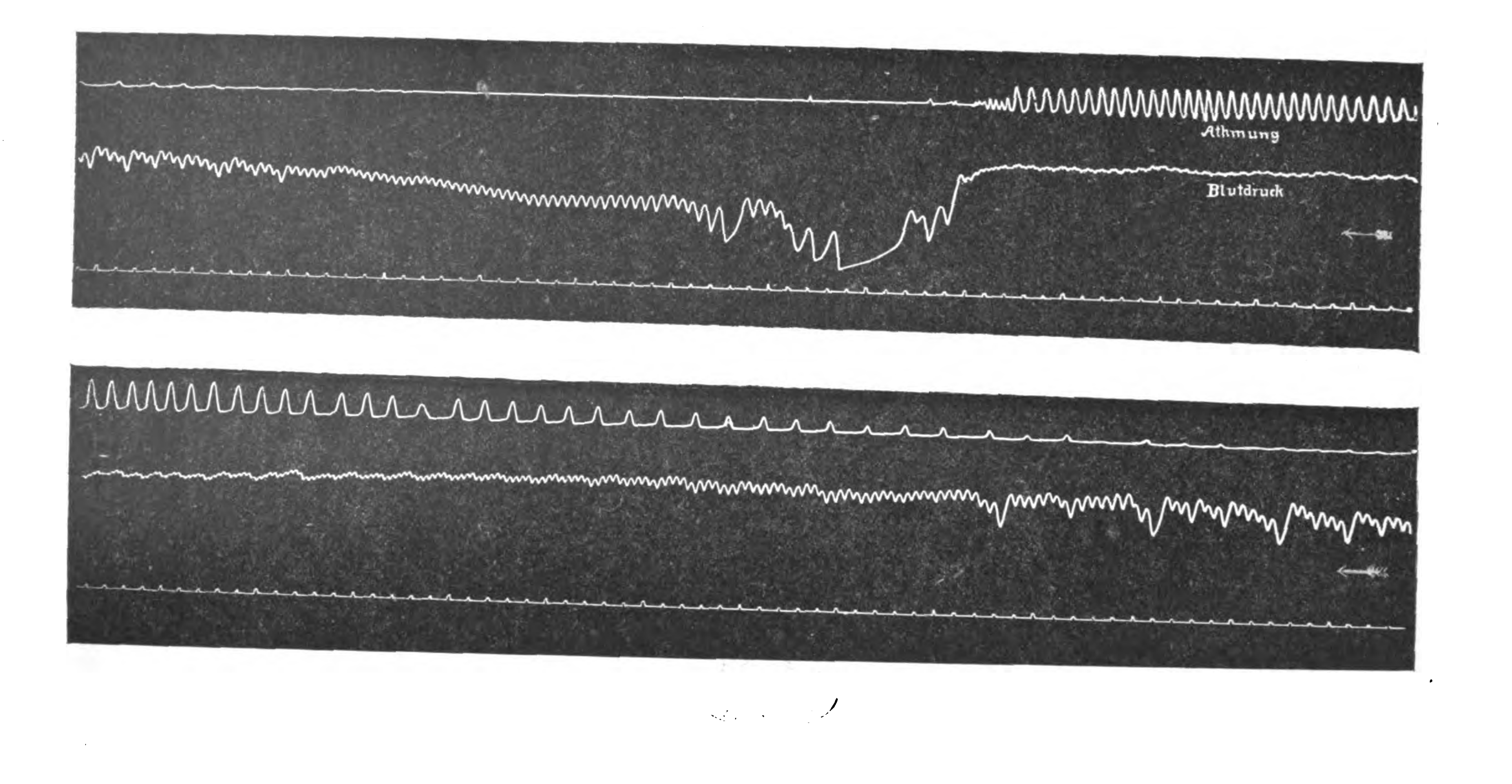
Kaninchen 2100 gr. schwer, erhält in die Vena jugularis 0,1 % Tetramethylammoniumchloridlösung. Luftröhre mit Schreibklapel, Carotis mit Hg-Manometer verbunden.

Die Zahlen in Klammern bedeuten die Veränderung sofort nach der Injektion.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Pulzfrequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Sekunden	BEMERKUNGEN
11 h. 05'	123	216	156	10,5		Injektion von 0,0002 gr.
	(53)	(120)			4	
11 h. 06'	88	156	114	9,5		
11 h. 07'	96	192	126	10		
11 h. 08'	118	192	132	15		
11 h. 14'						Injektion von 0,0003 gr.
	(22)	(126)			3	
11 h. 15'	48	132	102	5,5		
11 h. 16'	108	180	120	7		
11 h. 19'	114	180	120	11		
11 h. 32'						Injektion von 0,0005 gr.
	(28)	(120)			15	
11 h. 35'	114	186	108	6		
11 h. 37'	114	189	102	7		
11 h. 50'						Injektion von 0,001. Athmung setzt wieder ein, aber völlig ungenügend.
	(24)	(138)				
11 h. 52'	90	192				Künstliche Respiration.
11 h. 54'						Injektion von 0,001.
	(72)	(126)				
11 h. 56'	72	144				Tier völlig reflexlos.
12 h.	66	150				
12 h. 10'						Injektion von 0,001.
	(48)	(126)				
12 h. 12'	48	132				
12 h. 20'	36	138				Da der Blutdruck nicht mehr ansteigt, wird der Versuch abgebrochen.

Die Pulskurve ist hiebei der bei starker elektrischer Reizung des Vagus, die zu vorübergehenden Herzstillstand führt, sehr ähnlich.

Wurden die Vagi durchschnitten, so waren die Pulselevationen viel geringer, ebenso die Blutdrucksenkung. Derselben schloss sich meist ein Ansteigen über die ursprüngliche Höhe an. Nach mehrmals wiederholten Injektionen, nachdem die im Körper befindliche Giftmenge die Atmung bereits stark geschädigt hat, und künstlich respirirt werden muss, bleibt die Blutdrucksenkung längere Zeit bestehen. Das Ansteigen erfolgt ganz



Athmung
Blutdruck

allmählig und nicht mehr bis zur Ausgangshöhe. So sinkt der Blutdruck bei jeder neuen Injektion mehr und mehr ab. Es stellen sich hohe Pulse ein, die vom Vagus unabhängig sind, da derselbe bereits elektrisch unerregbar ist. Auch grosse Giftmengen bleiben in diesem Stadium wirkungslos.

Kaninchen, 2400 gr. schwer, erhält intravenös Tetramethylammoniumchlorid in 0,05 % Lösung. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATIONS- Frequenz pro Min.	Intensität	BEMERKUNGEN
10 h.	106	210	126	11,5	
10 h. 05'					Injektion von 0,0002 gr.
	(59)	(84)			
10 h. 06'	89	186			
10 h. 07'	99	180	102	8	
10 h. 25'	110	234	54	8	
					Beide Vagi durchschnitten. Injektion von 0,0002 gr.
	(94)	(96)			
10 h. 26'	106	180	54	8	
10 h. 42'	105	246	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(93)	(90)			
10 h. 43'	108	108	54	8,5	
10 h. 50'	100	228	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(88)	(102)			
10 h. 51'	106	102	48	7	
					2 mal wiederholte Injektionen verlaufen ebenso.
11 h. 04'	110	192	48	7,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(136)	(84)			
	(74)	(150)			
11 h. 05'	96	144	48	5,5	
11 h. 07'	116	180	48	7	
11 h. 11'	131	216	42	5,5	
					Atmung ungenügend. Künstliche Respiration. Weitere Injektionen bringen Blutdruck bis auf 30—40 mm. Hg zum Absinken; steigt nur langsam wieder an und nicht mehr zur ursprünglichen Höhe. Starke Thränensekretion. Tier vollkommen reflexlos. Aortenkompression steigert den Blutdruck von 48 mm. auf 89 mm.

Bei einigen kymographischen Versuchen traten nach Vagusdurchschneidung nur mehr geringe Pulselevationen auf; der Blutdruck blieb unverändert oder stieg sogar an. Stets kam es zur Blutdrucksteigerung, wenn die Vagusenden durch Atropin gelähmt waren.



Aus einem Versuche mit durch Atropin gelähmten Vagusenden.

Versuchsanordnung wie vorher. Injektion von Tetramethylammmoniumchlorid in 0,05 % Lösung.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION			BEMERKUNGEN
			Frequenz pro Min.	Intensität	Pause in Sekunden	
11 h. 45'	108	270	48	17,5		
						Injektion von 0,0004 gr.
	(162)	(252)			13	
11 h. 46'	128	ca 260	36	17		
12 h. 09'	110	270	48	11		
						Injektion von 0,0008 gr.
	(160)	(240)			16	
	(98)	(240)				
12 h. 10'	134	246	21	14		
12 h. 29'	124	258	30	10		
						Injektion von 0,0012 gr.
	(146)	(250)			12	
	(74)	(234)				Natürliche Atmung setzt ein, aber unvollkommen. Künstliche Respiration.
12 h. 30'	60	234				
12 h. 31'	30	234				Der Blutdruck blieb so niedrig. Bauchaortakompression bringt ihn zum Ansteigen. Nach über 1 Stunde künstlicher Beathmung, hat er wieder die Hohe von 140 mm. Hg.

Dieses Ansteigen des Blutdruckes ist sehr bedeutend, von 108 mm. Hg. auf 162, aber rasch vorübergehend. Werden grössere Mengen injiciert, so folgt demselben ein rasches Absinken unter die ursprüngliche Druckhöhe. Auch dieses verschwindet anfänglich rasch wieder; es hält dagegen lange an bei grösseren Dosen, welche die Atmung zum Stillstand bringen.

Fassen wir die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf den Kreislauf zusammen, so findet eine *starke Reizung des Vagus* statt und zwar *central wie peripher;* zugleich aber auch eine *starke Erregung der Gefässnervencentren.* Bei grösseren Mengen folgt dieser Erregung der Gefässnervencentren eine Lähmung, wie auch die Vagusendigungen gelähmt werden. Die mit der Substanz angestellten kymographischen Versuche lagen nicht alle so klar wie die hier mitgeteilten. Es hängt dies davon ab, dass bald die Wirkung, welche die Erregung der Vagi hervorruft, bald die durch die Erregung der Gefässnervencentren erzeugte in den Vordergrund tritt und dass bald der Vagus eher gelähmt wird, bald die Gefässnervencentren.

Was die Wirkung auf die Atmung betrifft und die *in starker Exspirationsstellung stattfindenden Atemstillstände,* so liegen Beobachtungen v. TAPPEINER (1)

(1) Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 37, p. 325, 1896.

vor, der dieselben Stillstände bei intravenöser Injektion von Phenylmethylisoxazolchlormethylat fand. Er setzte diese Wirkung « in Parallele mit den Erscheinungen bei Reizung peripherer Nerven » und verglich sie mit der, welche die Einwirkung reizender Dämpfe auf die Nasenschleimhaut erzeugt. KRATSCHMER (1) fand, das durch Einblasen der Dämpfe von Chloroform, Aether, Tabakrauch und anderen Substanzen die Athmung in Exspirationsstellung stille steht, während starke Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung auftritt. Während des Atemstillstandes ist die Stimmritze geschlossen. KRATSCHMER zeigte, dass bei Durchschneidung des Ramus ophthalmicus des Nervus trigeminus diese Wirkung reizender Dämpfe nicht mehr auftrat und schloss daher, dass sie eine periphere sein müsse, ausgehend von der Nasenschleimhaut. v. TAPPEINER wandte statt der Durchschneidung die Anaesthesierung der Nasenschleimhaut mittels Cocain an. Auch hiebei blieb der KRATSCHMER'sche Reflex (Athemstillstand in Exspirationstellung, Verschluss der Stimmritze, Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung) aus. Ebenso kamen auch bei Injektion von Phenylmethylisoxazolchlormethylat diese Wirkungen nicht mehr vor.

Es handelte sich hiebei nicht um eine Resorptionswirkung des Cocains, sondern um eine lokale. Denn die gleich grosse Menge Cocain, welche zur Bepinselung der Nasenschleimhaut verwendet wurde, subcutan gegeben, beeinflusste das Zustandekommen des Reflexes nur in ganz geringem Grade. Es war also klar, dass « es sich bei intravenöser Applikation von Methylphenylisoxazolchlormethylat um eine periphere Wirkung handelt, vermutlich um eine spezifische Erregung von Nervenendigungen in der Nasenschleimhaut. » « Die völlige Wirkungslosigkeit des freien Methylphenylisoxazols beweist, dass die Wirkung nur dem mit Chlormethyl verbundenen Isoxazol zukommt, bez. an dessen Eigenschaft als Ammoniumbase gebunden ist. »

Es frug sich nun, ob der durch Tetramethylammoniumchlorid verursachte Atemstillstand ebenfalls mit Verschluss der Stimmritze einhergeht. Die Tiere wurden tracheotomiert und der obere Stumpf der Luftröhre dicht unterhalb des Kehlkopfes abgeschnitten, so dass beim Hineinsehen in die kurze Kehlkopfröhre das Spiel der Stimmbänder genau verfolgt werden konnte. Auch beim Tetramethylammoniumchlorid liegen während des Atemstillstandes die Stimmbänder eng an einander an.

Wir haben es also mit denselben Erscheinungen zu thun wie beim KRATSCH-

(1) Sitzungsberichte d. Wiener Akademie, Bd. LXII, p. 147, 1870.



MER'schen Reflex und wie bei der intravenösen Injektion von Methylphenylisoxazolchlormethylat: um Erregung des Expirationscentrums mit Verschluss der Stimmritze, Erregung des Vaguscentrums und der Gefässnervencentren.

Ist diese Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids wie die des Methylphenylisoxazolchlormethylats peripher?

Die Anaesthesierung der Nasenschleimhaut muss diese Frage entscheiden. Um die Giftwirkung des Cocains zu umgehen, suchte ich dieselbe mit Orthoform, das in Wasser aufgeschwemmt war, zu erzeugen. Nach 10 Minuten reagierte das Tier auf Rauch nicht mehr. Doch brachten Injektionen des Tetramethylammoniumchlorids, wie des Isoxazols Atemstillstände hervor. Es war bald klar, dass das eingespritzte Orthoform die unteren Teile des Nasenganges verstopft hatte und die oberen Teile desselben nicht anaesthesiert waren. Der Rauch konnte zu letzteren nicht gelangen, wohl aber die injicierte Substanz. Ich verwendete deshalb bei weiteren Versuchen wie v. Tappeiner zur Anaesthesierung Cocain, sowie Holocain. Die Lösungen wurden eingepinselt. Beide hoben die Reflexe durch Tetramethylammoniumchlorid wie durch Isoxazol auf. Wartet man so lange bis die Anaesthesie verschwunden war und Rauch wiederum wirkte, so brachten die gleichen Mengen Cocain und Holocain subcutan injiciert diesen Effekt der Hemmung des Kratschmer'schen Reflexes nicht hervor.

Kaninchen, 2100 gr. schwer.

Atmungsfrequenz 102. Blutdruck 114 mm. Hg. Injektion von 0,0001 gr. Tetra erzeugt Atemstillstand von 6 Sekunden. Blutdruck fällt auf 76, Starker Vaguspuls. — — Isoxazol 0,002 gr. Atemstillstand von 7 Sekunden. Blutdruck steigt auf 137. Vaguspulse. — Rauch wirkt.

3 h. 15′ 0,007 gr. Cocain eingepinselt.

3 h. 20′ Tetramethylammoniumchlorid wirkungslos in Mengen von 0,0002 gr. und 0,0003 gr. Nur geringe Blutdrucksenkung von 105 mm. Hg auf 91, von 99 auf 72.

4 h. Tetra 0,0002 gr. erzeugt Atemstillstand von 14, Isoxazol 0,003 gr. von 8, Rauch von 10 Sekunden.

Kaninchen, 2300 gr. schwer.

Atmungsfrequenz 72. Blutdruck 110 mm. Hg. Injektion von 0,0001 gr. Tetra erzeugt Atemstillstand von 7 Sekunden. Blutdruck fallt auf 52. Starke Vaguspulse. — Isoxazol 0,002 gr. Atemstillstand von 10 Sekunden. Blutdruck steigt auf 140. — Rauch wirkt.

11 h. 42′ Holocain 0,007 gr. in 1 % Lösung eingepinselt.

11 h. 50′ Rauch erfolglos. Ebenso 0,005 gr. Isoxazol. Ebenso 0,0002 wie 0,0003 gr. Tetra.

12 h. 20′ Rauch erzeugt Atemstillstand von 7 Sekunden, Tetra 0,0001 gr. von 8 Sekunden, Isoxazol 0,002 gr. von 8 Sekunden.



Kaninchen, 2200 gr. schwer.

0,0001 Tetra erzeugt Atemstillstand von 3 Sekunden. Rauch wirksam.

11 h. Holocain 0,0075 gr. wird eingepinselt. Rauch war nach 10 Minuten wirkungslos.

11 h. 58' Tetra 0,0001 erzeugt Atemstillstand von 4 Sekunden.

11 h. 59' Subkutane Injektion von 0,01 Holocain.

12 h. 05' Tetra 0,0002 gr. Atemstillstand von 5 Sekunden.
Isoxazol 0,003 gr. Atemstillstand von 7 Sekunden.

12 h. 18' Subkutane Injektion von 0,007 Holocain.

12 h. 27' Tetra 0,0002 gr. Atemstillstand von 6 Sekunden.

12 h. 29' Subkutane Injektion von 0,007 gr. Holocain.

12 h. 33' Tetra 0,0002 gr. wirkungslos.
Isoxazol 0,004 gr. ebenso.

1 h. 05' Tetra 0,0003 gr. Atemstillstand von 5 Sekunden.
Isoxazol 0,006 gr. Atemstillstand von 3 Sekunden.

Ferner zeigte sich, dass wie v. TAPPEINER bei Phenylmethylisoxazolchlormethylat für Cocain nachwies, auch subkutan beigebrachtes Holocain die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids und des Isoxazols aufheben kann, jedoch sind hiezu viel grössere Mengen Holocain nötig als bei lokaler Applikation auf die Nasenschleimhaut.

Die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids auf Athmung und Kreislauf muss also wie die des Methylphenylisoxazolchlormethylats eine periphere sein, nur dass beim Tetramethylammoniumchlorid ausser der centralen Reizung des Vagus auch eine periphere im Spiele ist.

Mit Einträufelung des Tetramethylammonniumchlorids den Reflex zu erhalten, giebt deshalb unsichere Resultate, weil die mechanische Erregung der Schleimhaut bei dieser Einträufelung schwer zu umgehen ist. Durch dieselbe kann auch mit Brunnenwasser der Reflex erzielt werden.

Bei KATZEN und HUNDEN wirkt das Tetramethylammoniumchlorid in so fern anders, als es bei diesen Tieren nicht mehr zum Atemstillstand kommt. Es stellt sich vielmehr meist eine Beschleunigung der Atmung ein und eine bedeutende Zunahme der Intensität derselben. Die Ausschläge des registrierenden Hebels wachsen um das doppelte bis dreifache. Dieser starken Reizung des Atmungscentrums folgt sehr bald eine Abnahme von Frequenz und Intensität, die nach kurzer Zeit, nach 20—30 Sekunden zur Norm zurückkehrt.

Der Blutdruck fällt unter Auftreten hoher Vaguspulse sehr stark. Verschwinden dieselben, so steigt der Blutdruck wieder zur Ausgangshöhe an. Vagusdurchschneidung ändert an den Veränderungen desselben bei intravenöser Injektion von Tetramethylammoniumchlorid nichts. Dagegen sieht man, sind die Vagusenden durch Atropin gelähmt, nach jeder

Injektion ein bedeutendes Ansteigen desselben, von 59 mm. Hg auf 154. Diese Höhe hält verhältnismässig lange an und ganz allmählig erfolgt das Absinken.

Fragen wir uns, warum die Atemstillstände nicht mehr eintreten, so erklärt sich das aus dem Grunde, weil der KRATSCHMER'sche Reflex bei Katzen nur sehr unvollkommen auftritt, bei Hunden meist fehlt. Bei Katzen kommt es durch Einblasen von Tabakrauch und anderen reizenden Dämpfen zu kurzen Stillständen der Atmung, während im Kreislauf keine Veränderungen auftreten. Wenn man unter KRATSCHMER'schen Reflex die Wirkung auf Atmung und Kreislauf zusammenfasst so kann man sagen, derselbe tritt bei diesen Tieren nicht auf. An Stelle des Atemstillstandes in forcierter Expiration kommt bei Injection von Tetramethylammonium eine starke Erregung des Atmungscentrums.

Die späteren Vergiftungserscheinungen sind dieselben wie bei den Kaninchen : Absinken der Frequenz und Intensität der Respiration bis zum Stillstand, häufiges Harnlassen, Thränenfluss, starcke Speichelsecretion, Lähmung der willkürlichen Musculatur, Lähmung des Vagus und der Gefässnervencentren. Das Herz ist nur durch sehr grosse Dosen zum Stillstand zu bringen.

Von zalreichen kymographischen Versuchen seien hier zwei teilweise protokollirt.

Aus einem Versuch mit einer Katze bei intravenöser Injektion von Tetramethylammoniumchlorid in 0,1 % Lösung. Gewicht der Katze, 2100 gr. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	BEMERKUNGEN
9 h. 50'					Tabakrauch erzeugt Athemstillstand von 5 Sekunden. Blutdruckkurve unverändert.
10 h.	129	180	78	6	
10 h. 02'					Injektion von 0,0004 gr.
	(76)	(96)	(54)	(14)	
	(76)	(96)	(21)	(4)	
10 h. 03'	76	114	30	5	
10 h. 04'	116	162	168	7	
10 h. 06'	131	180	72	4	
10 h 20'	130	180	66	3,5	
					Injektion von 0,0003 gr.
	(87)	(66)	(36)	(20)	
10 h 21'	87	186	06	5,5	
10 h. 22'	99	156	102	5,5	
10 h. 23'	130	156	48	5,5	
					Oft wiederholte Einblasungen von Tabakrauch und Chloroformdämpfen erzeugen Athemstillstände bis 15 Sekunden Dauer ohne die Blutdruckkurve zu ändern.

Hund, 7000 gr. schwer. Intravenöse Injection von Tetramethylammoniumchlorid in 0,7 % Lösung. Versuchsanordnung wie vorher.

ZEIT	Druck in mm. Hg.	Puls-frequenz pro Min.	RESPIRATION Frequenz pro Min.	Intensität	BEMERKUNGEN
9 h. 59′	103	234	36	15—22	Injektion von 0,0021 gr.
10 h.					
	(ca 32)	(60)	(42)	(58)	
	(122)	(240)	(24)	(42)	
10 h. 01′	116	234	30	25	
10 h. 02′	117	228	30	9—12	
10 h. 16′	103	234	24	9—12	
					Injektion von 0,0021 gr.
	(28)	(48)	(36)	(54)	
	(114)	(216)	(24)	(295)	
10 h. 17′	112	210	24	15	
10 h. 40′					Weitere Injection von 0,0021 gr. hat den gleichen Erfolg.
11 h. 30′					Beide Vagi durchschnitten. Künstliche Respiration.
11 h. 56′	73	228			
					Injektion von 0,0021 gr Starke Thränen- und Speichelsecretion.
	(28)	(84)			
	(101)	(168)			
11 h. 57′	104	168			Atropin 0,01 intravenös.
12 h. 11′	59	204			Vagusreizung erfolglos.
					Injektion von 0,0021 gr.
	(154)	(228)			
12 h. 12′	148	234			
12 h. 13′	118	204			
12 h. 14′	78	198			2 weitere Injektionen von 0,0021 gr. verlaufen ebenso.

Nachdem der pharmakologische Teil der Arbeit vollendet war, musste eine *Methode* ausgearbeitet werden, *diesen Körper aus Fäulnisgemengen zu isolieren*. Es kam hiebei die von Brieger empfohlene und stets angewandte Fällung mit Quecksilberchlorid in Verwendung.

Der Fäulnisbrei wurde mit Salzsäure schwach angesäuert, aufgekocht, filtriert; das Filtrat mit Quecksilberchlorid gefällt, im Filtrat das überschüssige Quecksilber mit Schwefelwasserstoff entfernt, das Filtrat unter Abstumpfung der sauren Reaktion mit kohlensaurem Natron auf dem Wasserbade eingeengt; dann wurde mit Goldchlorid gefällt, der Niederschlag mit wenig Wasser aufgeschwemmt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt, filtriert und das Filtrat mit kleiner Menge frisch gefällten Silberoxyds behandelt. Hiedurch bildet sich aus dem Chlorid des Tetramethylammoniums das Hydroxyd. Unter Zugabe von Iodwasserstoffsäure wurde dasselbe auf Uhrschälchen vorsichtig eingeengt, dann auf Eis gekühlt, wobei Kryställchen des Tetramethylammoniumjodids sich abscheiden.

Nach diesem Verfahren konnte — 500 gr. Fäulnisbrei 0,005 gr.

Tetramethylammoniumchlorid zugesetzt — der Körper wieder gefunden werden. Es gelangten nun grosse Mengen (40 Pfund) Fischfleisch, Pferdefleisch und Käse zur Untersuchung. Das Fleisch wurde mit der Maschine zerkleinert. Die eine Hälfte des Fleisches wie des Käses wurde sodann der Fäulniss bei Zimmertemperatur (17°C), die andere bei 38°C. überlassen. Nach 3 Tagen wurde der Fäulnisprozess unterbrochen und ein Teil des Gemenges zur Untersuchung benutzt. Der Rest kam erst nach 6 Tagen zur Verarbeitung. Es fand sich mit der oben angegebenen Methode eine ziemliche Menge Goldsalz, doch das Tetramethylammoniumjodid konnte nicht erhalten werden.

Ebenso resultatlos verliefen die Versuche, in denen ich grosse Stücke Fleisch unzerkleinert faulen liess. Nach 14 Tagen wurden dieselben verwiegt, mit Wasser extrahiert und das Extrakt untersucht.

So konnte in Fäulnisgemengen, die unter den verschiedensten Bedingungen standen, Tetramethylammoniumchlorid nicht nachgewiesen werden. Der Körper scheint also kein Ptomain zu sein.

München, Mai 1900.

Laboratorio di Farmacologia e Iatrochimica della R. Universita di Torino (Diretto dal Prof. P. Giacosa).

Il comportamento del mercurio nell'organismo

DI

Giuseppe GOLA, studente in medicina
Assistente volontario.

Lo scorso anno il Dott. Soave fece delle ricerche su alcuni metodi di analisi del mercurio e sulle trasformazioni di alcuni preparati mercuriali in presenza dei tessuti. In questa occasione potei rilevare che gli studii sul mercurio quantunque oggetto di una vastissima letteratura erano molto complessi e spesso contradditorii; pensai quindi non fosse inutile una serie di ricerche atte a riassumere e coordinare i fatti accertati anche coll'aiuto di nuove esperienze. Studiai quindi i metodi di analisi, la localizzazione e la eliminazione di questo metallo dall'organismo.

Metodi di ricerca.

Numerosissimi sono i metodi di ricerca del mercurio nei tessuti animali e nei liquidi organici, specialmente nelle orine, anzi si potrebbe dire che quasi ogni clinico che ha studiato la eliminazione del mercurio dall'organismo, ha creduto bene di studiare e di applicare un nuovo metodo o meglio una nuova variante spesso poco diversa dalle precedenti, ma sufficiente a dare secondo gli autori una grande sensibilità al proprio metodo. Tutti questi si possono ridurre a pochi tipi come ha già notato il Böhm: il primo consiste nella distillazione secca delle sostanze da analizzare coll'aggiunta o no di sostanze atte a facilitare queste operazioni e nella separazione del mercurio come tale o come cloruro (Buchner, A. Meyer, Hassenstein, Rose); questi sono i metodi più antichi e quasi non più usati, salvo il metodo di Meyer modificato da Lehman. Con questo

metodo si distilla l'orina o il tessuto con calce e potassa e si raccolgono i prodotti in un tubo ad U pieno di lana di vetro imbevuta di nitrato d'argento; su questa si fissa il mercurio, che si separa poi distillando la lana di vetro in un tubo di vetro affilato ad una estremità.

Il secondo tipo consiste nella distruzione della sostanza organica, con acido nitrico, cloro, clorato di potassio e acido cloridrico, acqua regia, ecc.; precipitazione del metallo con acido solfidrico, soluzione del solfuro con cloro nascente e ricerca coi soliti metodi chimici. A questo gruppo appartiene il metodo classico di ricerca tossicologica di Fresenius-Babo.

Si ha infine il tipo della amalgamazione del mercurio su altri metalli, ed è su questo principio che si sono fondati tutti i metodi rapidi e di pretesa sensibilità degli autori moderni. Quasi tutti gli autori hanno applicato il loro metodo all'analisi delle orine e cominciano a discordare nel modo di staccare il metallo dalla sostanza organica; alcuni si limitano a scaldare l'orina con poco acido cloridrico (Fürbringer, Ludwig, Alt, ecc.); Merget l'attacca più profondamente bollendo con acido nitrico; Almen fa bollire l'orina con glucosio e idrato sodico trascinando così il metallo coi fosfati che precipitano; altri infine ricorrono alla distruzione più completa col clorato di potassio e acido cloridrico. Distrutto in questo modo il legame tra il metallo e la sostanza organica, si procede alla amalgamazione. Ludwig lo amalgama sulla polvere di rame o di zinco, Fürbringer e Brasse sulla lana di ottone o di rame, Wischemyrsky su lamina di ottone; Cristschbaumschmuk, Almen, Merget, Brugnatelli, ecc. sul filo di rame, tutti naturalmente a caldo in presenza di HCl, ma lasciandolo per un tempo variabile da pochi minuti (Brugnatelli, Ludwig) a 36 ore (Almen, Merget). Altri infine ricorrono all'elettrolisi ponendo come catodo una lamina d'oro o di platino.

Jolles e Jung si valgono della precipitazione del mercurio metallico col cloruro stannoso, amalgamandolo poi su lamina d'oro, o su oro finamente diviso (Jolles), o su amianto dorato (Schumacher e Jung).

Recentissimamente Jolles annunziò d'aver preparato mediante l'elettrolisi, della polvere d'oro assai divisa e perciò molto adatta ad amalgamarsi sul mercurio. L'ultima operazione analitica che consiste nello svelare la presenza del mercurio si fonda principalmente su due fatti :

Distillando l'amalgama in un tubo di vetro il mercurio si porta sulle parti fredde del tubo generalmente stirate in capillare e su queste si riconosce il metallo all'esame microscopico coll'aiuto di una traccia di iodo, che, trasformando in ioduro il metallo, lo svela in minutissimi cristallini rossi. Con questo metodo si ha l'inconveniente che per questo accurati siano i

lavaggi dell'amalgama, traccie di sostanze organiche distillano col mercurio, e specialmente col iodio danno luogo a composti colorati, in modo da rendere più difficile l'esame microscopico. Per ovviare a questo inconveniente, LUDWIG propone di porre nel tubo dell'ossido di rame per ossidare le sostanze organiche; ALT, ESCHBAUM ed altri propongono un lavaggio dell'amalgama con poco idrato sodico per eliminare l'acido urico, ecc.

Distillando l'amalgama in presenza di nitrato d'argento ammoniacale (MERGET), o di cloruro d'oro (BRUGNATELLI), ha luogo una riduzione di questi composti per cui appaiono delle macchie brune o violacee, che svelano la presenza del mercurio. Anche in questi casi è ben difficile evitare la presenza di sostanze riducenti, e nelle mie esperienze di controllo dovetti persuadermi che la reazione ha luogo ed è sensibile, ma non si può sempre da essa conchiudere in modo assoluto sulla presenza del mercurio, per la difficoltà quasi costante di eliminare le sostanze organiche, le quali da sè sole danno reazioni. Il fatto stesso che BRUGNATELLI consiglia in ogni caso una prova di controlle, dimostra che egli si rendeva conto delle fallacie del suo metodo (1).

Tra tutti questi metodi poi vi sono delle contraddizioni : così LUDWIG prima di distillare la polvere di rame e di zinco la essica in una stufa a 60°, mentre nel metodo di BRUGNATELLI già a 60° l'amalgama si scompone e i vapori di *Hg* riducono il cloruro d'oro; così tutti coloro che hanno distillato il mercurio in un tubicino di vetro, raccomandano di stirarlo capillare ad una estremità per rendere le goccioline più vicine, eppure recentissimamente ESCHBAUM lo distilla in un comune tubo d'assaggio, e poi strisciando sulle sue pareti una laminetta d'argento lo amalgama *totalmente* su di essa e determina per pesata delle quantità varianti dai 12 ai 22 centesimi di milligramma! Altri esempii di queste discordanze si hanno nelle polemiche sorte tra SCHUSTER, PASCHKIS e LUDWIG; in questa occasione SCHUSTER dimostra che la presenza di NaCl nell'orina può ostacolare la precipitazione del mercurio sul rame o sullo zinco per la formazione di sali doppii; nota inoltre che la polvere di zinco del commercio è impura per arsenico, il cui ioduro non è tanto facile da distinguere al microscopio dal ioduro di mercurio.

Queste contraddizioni fra gli autori dei metodi e il fatto di non

(1) I risultati positivi ottenuti dalla maggioranza dei sifilografi che ricercarono Hg nelle urine con questo metodo, sono tutti impugnabili, tanto più che non risulta quasi mai che si siano fatti i saggi di controllo.



prestarsi tutti a svariate ricerche, come era mio intendimento di fare, su orine, tessuti, feci, ecc. mi consigliarono di abbandonare l'uso di questi metodi rapidi e di attenermi al metodo classico di Fresenius-Babo, anche pel fatto che la chimica tossicologica non aveva accettato alcuno di questi metodi nuovi e rapidi. Riassumerò brevemente il metodo di Fresenius-Babo, come venne da me praticato.

L'orina svaporata cautamente a bagno maria, o i tessuti finamente triturati, dopo digestione per 24—36 ore nell'acido cloridrico vengono riscaldati a circa 60° e trattati con clorato di potassio; dopo distruzione della sostanza organica i liquidi vengono filtrati e il cloro in eccesso scacciato col concentrare il liquido a moderato calore, e facendo gorgogliare una corrente d'aria; viene quindi fatta passare nel liquido una corrente di gas solfidrico per 7—8 ore e dopo 12—24 ore il precipitato raccolto, lavato, trattato con sulfuro ammonico, e poi con acido nitrico, viene disciolto in acqua regia.

Talvolta, non avendo in vista la ricerca di altri metalli tralasciavo il trattamento con acido nitrico, e passavo addirittura al trattamento con acqua regia; riprendevo la soluzione svaporata con poche goccie di acqua acidula per acido cloridrico; ponevo una goccia della soluzione su una lamina di rame ben tersa, sulla quale si poteva vedere distintissima la macchia di mercurio; nei casi in cui i risultati erano incerti, la laminetta lavata e seccata, veniva distillata in un tubetto affilato per la ricerca microscopica del metallo. È noto che per quanto si insista sulla distruzione con clorato, una parte di sostanza organica resta inalterata; per evitare il dubbio che questa parte potesse contenere mercurio, mi valsi del consiglio di Schumacher e Jung; trattai cioè la parte indistrutta con potassa caustica, e poi di nuovo con clorato di potassio e acido cloridrico, continuando poi la ricerca col solito metodo. In tutti i casi la ricerca del mercurio in questa parte di sostanza mi diede risultato negativo, il che dimostra che, quando la distruzione sia ben condotta, il mercurio resta sempre disciolto. Alcune esperienze di controllo da me fatte aggiungendo soluzioni di sublimato ad orine, mi svelarono la presenza di mgr. I di sublimato in un litro di orina.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

Fürbringer : Berl. klin. Woch., 1885, p. 343. — Ludwig : Wiener Med. Jahrbücher, 1877, p. 143 et 1880, p. 493. — Alt : Deut. Med. Woch., 1886, p. 42 (citato da Jahrb. Th. Chem., XVI, 220). — Brasse : Compt. Rend. Soc. de Biologie (citato da Eschbaum, Deut. Med. Woch.,

1900, N. 3). — MERGET : Journal de Pharm. et de Chimie, vol. 19. — BÖHM : Zeitschr. für Physiol. Chemie, vol. 15, 1891. — BRUGNATELLI : La Riforma medica, 1899, e Ann. di Chim. e Farmacol., 1889. — JOLLES : Monatshefte für Chemie, vol. 16, 1895. — SCHUMACHER e JUNG : Arch. für exper. Path. und Pharmac., vol. 42, p. 138. — SCHUSTER : Deut. Med. Woch., 18, 1884 (citato da Jahrb. Th. Chem., 1884). — OROSI : Trattato di Farmacologia teorica et pratica. Milano, 1876. — GUARESCHI : Commentario della Farmacopea Italiana, vol. III, Torino. — WISCHEMYRSKI : S. Petersburger Med. Woch., 1898. — ESCHBAUM : Deut. Med. Woch., 1900, N. 3. — JOLLES : Archiv f. exper. Path. und Pharm., B. 44, 1—2 Heft.

Localizzazione del mercurio negli organi.

La localizzazione del mercurio fu studiata specialmente nel caso di avvelenamenti acuti. LUDWIG e ZILLNER analizzano i visceri di un cane morto 24 ore dopo l'ingestione di sublimato corrosivo; la massima quantità di mercurio la trovano nel rene, quantità gradatamente minori nel fegato, nella milza, nella mucosa dell'intestino crasso; non lo trovano o lo trovano in quantità minima nel resto degli organi; nulla nelle ossa. Le stesse localizzazioni trovano negli avvelenamenti in seguito ad iniezioni di sublimato; localizzazioni del resto che sono quelle solite degli avvelenameti acuti per metalli pesanti. Secondo BOGOLJUBOW il mercurio diffonde rapidamente nell'organismo, e la quantità che si trova nei visceri è in rapporto col loro contenuto sanguigno e col loro ufficio fisiologico, salvo per le ossa e le cartilagini in cui non si trova mercurio; negli avvelenamenti per bocca lo si trova principalmente nelle vie di assorbimento e negli organi vicini, gh. salivari, intestino, bile, fegato; negli organi più piccoli è in quantità minore; lo si trova anche nei muscoli. Nel sangue, nel cervello, nel fegato lo trovano ZELLER, PICKEL, BUCHER, LANDERER e GORUP-BESANEZ; OVERBECK lo trova pure nel polmone, nel sangue, nel cervello, nel fegato e abbondamente nel grosso intestino e nel suo contenuto; quantità piccolissime anche nelle ossa (HUSEMANN). BÖHM somministrando a un cane per bocca del salicilato di mercurio ritrovó il metallo nel contenuto intestinale, intestino, fegato, bile, sangue; LUDWIG in nuove ricerche trova il mercurio nel rene, milza, fegato, intestino crasso e quantità minime o nulle nel sangue, nella bile, gh. salivari, muscoli, cervello, ossa. Contemporaneamente ULLMANN annunzia che qualunque sia la forma di somministrazione, la localizzazione del metallo è la stessa; che esso si trova principalmente nel fegato, rene, milza e grosso

intestino; che esiste in traccie nelle ghiandole salivari e manca nella saliva; così traccie se ne trovano nei muscoli, nel cuore, nel polmone e nella bile; manca nel cervello. Più tardi lo stesso autore afferma che la massima quantità di mercurio sia assoluta, sia relativa si trova nel rene e non nel fegato. La localizzazione fu studiata per una nuova via dal De Michele ricorrendo a reazioni microchimiche, ma le sue ricerche sono improntate a concetti così poco scientifici e poco moderni che i risultati non possono essere nemmeno discutibili.

Nell'avvelenamento subacuto o cronico o nella somministrazione a piccole dosi di preparati mercuriali la localizzazione del mercurio è meno studiata. Welander trova il mercurio nel fegato, nel sangue, nella bile, nel liquido ascitico, nei feti nati da donne sottoposta a cura mercuriale. Ricci avvelenando in undici giorni delle galline, trova il mercurio nel fegato e nelle ovaie, cioè negli organi a più attiva funzione fisiologica per questi animali.

Come si vede la presenza del mercurio nei reni, nel fegato, nel crasso, non è messa in dubbio; è discussa la sua presenza nel sangue, nei polmoni, ecc.; inoltre si hanno poche notizie sulla localizzazione del mercurio quando la sua presenza nell'organismo non da luogo ad una sintomatologia molto spiccata. Pensai però che fosse molto interessante riprendere la questione. Nel corso di altre esperienze sulla eliminazione del mercurio utilizzai i cadaveri degli animali avvelenati per studiare la localizzazione nei veri tipi di avvelenamenti :

a) Avvelenamento acuto per iniezione.

Esperienza I (16 Gennaio 1900). Cane del peso di Kg. 15.

Ore 17.20. Si inietta nelle masse muscolari posteriori c.c. 14 di una soluzione di sublimato corrosivo all' 1 $^{0}/_{0}$. Poco dopo l'animale ha dei vomiti, e cade in un profondo abbattimento in cui dura a lungo. In questa come in tutte le esperienze seguenti non descrivo il quadro farmacologico perchè già noto e per non dilungarmi di troppo.

17 Gennaio, ore 10. Si iniettano altri 10 c.c. della soluzione di sublimato.

18 Gennaio mattina. L'animale è trovato morto.

I risultati della necroscopia non differiscono da quelli soliti per avvelenamento acuto da mercurio. L'analisi dei visceri da reazione di traccie di mercurio nel cuore, nella milza, nell'intestino, reazione più evidente nei reni e nel fegato; negativo riesce il risultato dell'analisi dello stomaco, del polmone e della bile.

Esperienza II (24 Marzo 1900). Cane del peso di Kg. 16.

Ore 15.30. Si iniettano nelle masse muscolari posteriori c.c. 15 di una soluzione di sublimato all' 1 %. Poco dopo l'animale ha salivazione abbondante e scariche diarroiche abbondanti, che si ripetono nella notte; orine scarse.

Ore 25 Marzo, 10. Si uccide l'animale per dissanguamento; subito dopo si procede alla necroscopia.

Cuore in diastole coi vasi del miocardio assai iniettati, miocardio normale; polmoni anemici.

Fegato con qualche macchia anemica, nel resto normale. Nulla di notevole nella milza. Stomaco vuoto, mucosa pallida nella parte superiore, rosea verso la parte pilorica. Intestino tenue con muco abbondante; sugellazioni emorragiche sotto sierose lungo tutta la sua estensione; abbondante muco sanguinolento nel cieco, abbondantissimo nel crasso; sulla mucosa di questo si notano molte suggellazioni emorragiche.

Reni di volume normale, capsule svolgibili, stelle di Werheyen evidenti, ben distinte le due porzioni centrale e corticale; questa è notevole per la sua anemia. Vescica piena.

L'analisi praticata sui tessuti da risultato positivo con reazione evidente di Hg. nel fegato e nei reni; negativo è il risultato dell'analisi sul cuore, sui polmoni, sullo stomaco, intestino e suo contenuto, bile, sangue. L'orina che da reazione evidente di albumina e contiene abbondanti cilindri, dimostra all'analisi la presenza di forti quantità di mercurio.

b) Avvelenamento acuto per via gastrica.

Esperienza III (4 Maggio 1900). Cane del pese di Kg. 8.

Ore 17. Si introducono nello stomaco con una sonda g. 0,5 di sublimato corrosivo sciolto in 500 c.c. d'acqua e si pratica poi la legatura dell'esofago per impedire il vomito, l'animale ha poco dopo degli sforzi di vomito, e per tranquillizarlo gli si iniettano sotto cute cgr. 2 di morfina.

L'animale cade in un sonno profondo che pare interrompersi verso le 12 del giorno seguente. Alle 14 l'animale muore. Subito dopo si pratica la necroscopia. Al taglio dei muscoli intercostali fuoresce sangue liquido oscuro. Cuore in sistole con poco sangue non coagulato; vasi del miocardio iniettati. Polmoni congesti, al taglio fuoresce abbondante sangue. Fegato rosso oscuro, di consistenza di po'inferiore alla norma, ricco di sangue. Vescichetta biliare piena. Milza congesta. Pancreas iperemico con parecchie vaste emorragie nel parenchima.



Stomaco, rosso oscuro alla superficie esterna per diffusi stravasi, liquido oscuro nel suo interno, in quantità di circa 150 c.c.; pareti con una densa patina fuligginosa; ulcerata quà e là specialmente nelle parti più declivi; ulceri però non interessanti tutto lo spessore della mucosa. Tubo intestinale colle pareti fortemente arrossate da emorragie sottosierose specialmente nelle prime porzioni del tenue e del crasso. Emorragie sotto mucose nelle prime porzioni del tenue muco rosso-bruno nel cieco e nel crasso. Ghiandole mesenteriche rosso brune per abbondanti stravasi.

Reni fortemente congesti ricchi di sangue specialmente nella parte centrale; capsula facilmente svolgibile, stelle di Verheyen evidenti. Vescica con pochissima orina e abbondanti emorragie nella mucosa. Vasi dei testicoli fortemente iniettati. L'analisi dimostra la presenza di fortissima quantità di Hg (si può dire il 90 %) nello stomaco e nelle sue pareti; di quantità assai minore nell'intestino tenue, nel suo contenuto e nei reni, manca nel fegato, polmoni, cuore, milza, pancreas, crasso, testicoli. In questa esperienza è evidente che il mercurio distrusse la mucosa gastrica e l'assorbimento ebbe luogo lentissimamente, infatti non vi fu traccia alcuna di nefrite; è notevole che quantunque l'assorbimento abbia avuto luogo nel dominio della vena porta, il mercurio non sia stato arrestato dal fegato, ma si sia portato ai reni.

c) Avvelenamento subacuto per via polmonare.

Altre esperienze sullo stesso argomento faccio su conigli morti per lento assorbimento di vapori mercuriali. Le esperienze vengono condotte in questo modo : in una grande cassa colle pareti di vetro di circa 500 litri di capacità si sospendono dei fogli di carta spalmati di unguento mercuriale in modo che la superficie evaporante oscilli tra 50 e 80 decimetri quadrati; la temperatura si mantiene sempre tra i 18° e i 20° centigradi. Una goccia di soluzione di cloruro d'oro posta su un pezzo di porcellana sotto la campana si riduce dopo 2 o 3 minuti mentre un altra goccia in eguali condizioni lungi dalla cassa di vetro, si riduce solo dopo 6 ore. L'aria viene in parte ricambiata con un aspiratore, in parte per ventilazione spontanea per fori praticati nelle pareti; il coniglio viene posto in una gabbia in modo che non possa assolutamente toccare l'unguento.

Esperienza IV (20 Novembre 1899). Coniglio del peso di gr. 2420.

Lo si pone sotto la cassa di vetro con una superficie evaporante di mq. 0,30 e si continua così fino al giorno 27 ponendo l'animale per poche ore al giorno all'aria libera. Nel giorno 27 si notano dei tremiti assai evidenti se si disturba l'animale. Si analizzano le orine raccolte fino a

questo giorno. Nel giorno 1 dicembre si aggiunge alla superficie evaporante un foglio spalmato del solito unguento della superficie di mq. 0,15. Nulla di nuovo fino al 4 dicembre in cui si rinnova e si aumenta la superficie evaporante portandola a mq. 0,50. Le feci raccolte fino al 4 e le orine dal 27 al 4 dicembre vengono ciascuna analizzate a parte.

5 Dicembre. I tremiti dell'animale aumentano e si fanno più distinti anche quando è tranquillo e mangia; si nota atassia specialmente del treno posteriore; in alcuni momenti l'animale ha dei veri accessi convulsivi.

6 Dicembre. Gli accessi convulsivi si fanno più frequenti, l'animale però non è abbattuto e persiste l'appetito; non vi fu mai diarrea.

7 Dicembre. Mattina si trova il coniglio morto ancora caldo, pare dopo un violento accesso convulsivo. Alle ore 10 si procede alla necroscopia.

Peso gr. 2600. Cuore in sistole, ventricolo sinistro vuoto, ventricolo destro con un grosso coagulo nella parte inferiore; nell'orecchietta destra pure un grosso coagulo. Polmoni con numerosissimi focolai emorragici della grossezza di un pisello. Fegato di consistenza diminuita, congesto, più oscuro della norma, stomaco pieno di sostanze appena ingerite, mucosa normale. Vasi dell'intestino tenue iniettati; mucosa normale; nulla di notevole nel crasso. Milza e pancreas normali. Reni pure normali; vescica piena. Nulla di notevole nel cervello e nel midollo spinale.

L'analisi dei visceri da questi risultati: Reazione evidente e intensissima nel rene, meno intensa nel polmone e nel fegato, assenza di mercurio nella pelle, nella milza, nel pancreas, nel cuore, nel cervello e in tutto il tubo gastro-enterico. Le orine e le feci raccolte come si è detto nei diversi periodi e analizzate separatamente danno sempre risultato negativo.

Esperienza V (4 Gennaio 1900). Coniglio del peso di Kg. 2 circa. Si pone nelle medesime condizioni del precedente; la superficie evaporante è però portata a mq. 0,80. Durante il corso dell'esperienza appaiono meno distinti i fenomeni nervosi; in modo che non si può mai giudicare con esattezza del progresso dell'intossicazione.

18 Gennaio l'animale è trovato morto.

La necroscopia dà i medesimi risultati che nell'esperienza precedente; l'analisi dimostra la presenza di traccie di mercurio nel fegato, nei polmoni e nell'intestino; di quantità maggiori nei reni; la reazione è negativa nel cuore e nello stomaco. Le orine e le feci non furono raccolte.

d) Avvelenamento lento per iniezioni.

Approfittando di altre ricerche sulla eliminazione del mercurio di cui terrò parole più avanti analizzai i visceri di alcuni cani uccisi dopo

avvelenamento subacuto per sublimato. In queste esperienze si inietta nelle masse muscolari una soluzione I % di sublimato.

Esperienza VI (9 Novembre 1899). Cane del peso di Kg. 6.

Si introducono giornalmente dosi sempre crescenti di sublimato corrosivo a partire da 1 cgr. fino a 9 cgr.; in complesso l'animale prende in 18 giorni 50 cgr. di sublimato. La morte ha luogo 4 giorni dopo l'ultima iniezione; da 10 giorni l'animale aveva albuminuria e diarrea sanguinolenta.

Necroscopia. Tutta la mucosa del labbro superiore si spappola sotto la pressione del dito, è di colore brunastro, fetida, con molte ulceri ben isolate sulla sua superficie. Lingua nerastra ai bordi, nerastro il palato, nerastro e necrosato il bordo delle gengive. Cuore in diastole, ventricolo con abbondanti coaguli di cui qualcuno fibrinoso; miocardio normale. Polmoni normali. Lobo destro del fegato con qualche area anemica, nel resto normale; vescichetta biliare piena. Milza e pancreas normali. Nello stomaco un liquido rosso schiumoso abbondante, e muco sanguinolento sulle pareti. Muco sanguinolento nella prima porzione del tenue, mucosa tumefatta; liquido sanguinolento e muco rosso bruno, abbondanti specialmente nelle ultime porzioni del tenue e nel cieco. Piccole emorragie intramucose e muco sanguinolento nel retto. Vasi del peritoneo iniettati. Reni colla capsula facilmente svolgibile, stelle venose evidenti; sostanza corticale generalmente anemica nel rene sinistro, con qualche area anemica nel destro. Vescica piena molto distesa. Nulla di notevole nel cervello.

All'analisi dei visceri si trova reazione debole nei reni, intensa nel fegato, negativa in tutti gli altri organi e nella bile.

Esperienza VII (3 Dicembre 1899). Cane del peso de Kg. 8,5.

Riceve a giorni alterni cgr. 1—2 di sublimato per iniezione intramuscolare, in complesso 11 cgr. in 12 giorni; in seguito a queste iniezioni compare nefrite e pochi giorni dopo diarrea.

19 Dicembre. Si uccide l'animale per dissanguamento tre giorni dopo l'insorgenza della nefrite onde evitare che l'organismo si scarichi, per dir così, del mercurio accumulato negli organi.

La necroscopia non dimostra alterazioni degne di nota salvo l'anemia dei reni più che non lo comporti il dissanguamento dell'animale e salvo la presenza di poco muco sanguinolento nel retto.

Alcuni pezzi di rene, polmone, fegato vengono posti nel liquido di Müller per l'esame istologico. All'esame dei reni si vede che porte dei canalicoli sono otturati dall'epitelio desquamato in degenerazione torbida; vi ha una infiltrazione di leucociti in tutto il parenchima. Lievi alterazioni si vedono pure nei glomeruli.



L'analisi chimica dimostra la presenza di traccie di mercurio nel cuore, nei polmoni, nel tubo intestinale; di quantità maggiore nei reni e nel fegato; privi di mercurio risultano il sangue, il cervello, la milza, il pancreas, la tiroide, la prostata, le ghiandole mesenteriche e la bile.

Esperienza VIII (22 Gennaio 1900). Cane danese del peso di Kg. 27. ca.

Riceve in 21 giorni 24 cgr. di sublimato in dose dapprima di 2 cgr. per iniezione poi di 4 cgr.; in seguito a queste iniezioni compare una nefrite parenchimatosa e si sospende la somministrazione dall' 11 di Febbraio al 7 di Marzo; da questo giorno si iniettano prima 1 poi 4 poi 5 poi 7 cgr. di sublimato per volta, ad intervalli variabili fino a 4 giorni in modo che si provoca una nefrite che ha tutti i caratteri di una nefrite interstiziale con abbondante eliminazione di Hg. Solo negli ultimi due giorni si ha diarrea sanguinolenta. Il 3 Aprile si pone termine all'esperienza uccidendo l'animale per dissanguamento e ricavandone gr. 1215 di sangue che si sottopone all'analisi.

Necroscopia. Cuore in diastole vuoto normale. Polmoni anemici, nel resto normali. Fegato con qualche area emorragica sulla parte superiore, che si approfonda fino a 2 mm. nello spessore dell'organo. Vescichetta biliare piena.

La milza è di colore oscuro, di consistenza aumentata, e stride al taglio.

Pancreas normale. Stomaco vuoto, mucosa rosea ricoperta di muco chiaro. Intestino con mucosa normale nei due terzi superiori; mucosa edematosa e placche del Peyer molto evidenti nel terzo inferiore. Muco roseo. Mucosa rettale iperemica con emorragie sottomucose, muco sanguinolento nelle ultime porzioni. Rene sinistro con capsula inspessita di aspetto madreperlaceo; si svolgono abbastanza facilmente mostrando una superficie non liscia come nella norma; stelle venose poco evidenti; al taglio si nota la parte centrale normale, la corticale anemica e di consistenza aumentata; nel rene destro oltre i caratteri già descritti si nota una diminuzione di spessore di buona parte della zona corticale. Cervello normale.

Dei pezzi dei varii visceri vengono posti nel liquido di Müller per l'esame istologico. All'esame dei reni si vede che i canalicoli sono in massima parte otturati da epitelio desquamato e da leucociti; numerosi leucociti trovansi anche nel connettivo intercanalicolare; molti glomeruli sono lesi; l'epitelio della capsula del Bowman è degenerato e desquamato.

L'analisi chimica dimostra la presenza di forti quantità di Hg nel rene e di quantità minori nel fegato; disgraziatamente si perde la ricerca nelle



pareti intestinali; nel contenuto intestinale, nello stomaco, nella milza, nel pancreas, nei polmoni, nel cuore, nel sangue, nel cervello non si trova mercurio.

Tutte queste esperienze concordano nel dimostrare la presenza di mercurio nei reni e di quantità minori nel fegato; non sempre si trova il mercurio nelle pareti intestinali, negli altri organi lo si trova solo nei casi di avvelenamenti acutissimi; nei conigli avvelenati coi vapori mercuriale la presenza del mercurio nei polmoni è spiegata pensando che quegli organi costituiscono la porta d'ingresso del metallo. Io non ho mai trovato mercurio nel sangue come del resto parecchi altri autori; io credo che questo sia dovuto alla tendenza che hanno gli organi a fissare rapidamente i veleni cedendoli poi a poco al sangue che li trasporta ad organi speciali o li elimina. Questo fatto fu accertato da C. BERNARD per la nicotina e il curaro, da VULPIAN e da SCOFONE per la stricnina.

Questa attività fissatrice è comune a molti organi vascolarizzati (CHOUPPE e PINET, SCOFONE), e forse per questo nei casi di avvelenamenti acutissimi la localizzazione è più estesa. Se la dose di metallo introdotta non fu rapidamente mortale, questo a poco a poco restituito al sangue si porta agli organi a più forte attività fisiologica come tra altri hanno trovato BOGOLJUBOW e RICCI. Questo autore somministrando dei preparati di mercurio a delle galline trovò il metallo negli organi più attivi e più ricchi di nuclei, cioè nel fegato e nelle ovaie, mentre nè trovò, o in quantità minima negli altri organi, nulla poi nelle uova. È noto inoltre che i corpi a più elevata attività fisiologica si trovano localizzati nei nuclei delle cellule, cosi il fosforo dei nuclei, così una parte del ferro, così l'arsenico, secondo ha recentemente dimostrato GAUTIER.

Pensai perciò di ricercare se anche il mercurio avesse lo stesso comportamento, tanto più che la conoscenza di questo fatto avrebbe potuto rischiarare la strada nello studio sulla funzione fisiologica di questo metallo, se cioè è il mercurio che circolando per l'organismo agisce sulle manifestazioni sifilitiche, o se agisce sui nuclei delle cellule suscitando delle proprietà antitossiche. Per assicurarmi di questo seguii un metodo analogo a quello di ZALESKI per isolare l'epatina, e di LIEBERMANN, per la lecitalbumina. Non potei eseguire che una sola esperienza ma questa non poteva dare risultati più precisi : invece di eseguire in toto l'analisi dal fegato e dei reni del grosso cane danese, (Esp. VIII) sottoposi questi organi finamente triturati alla digestione artificiale in una soluzione di pepsina nell'acido cloridrico al 0,4 %; ricambiai due volte i liquidi di digestione

prolungandola per 50 ore; eseguii poi separatamente l'analisi della porzione indigerita e della parte disciolta; si ebbe per risultato che sia nel fegato, sia nei reni, si trovà il mercurio nella porzione non digerita. Anche ricerche di LIEBERMANN dimostrano che alcune albumine fosforate, le lecitalbumine, hanno la proprietà di fissare interamente dalle loro soluzioni gli alcaloidi, alcuni glucosidi, e i sali dei metalli pesanti specialmente il cloruro mercurico.

Resta così accertato che il mercurio si trova localizzato nella parte nucleare dei tessuti.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

HUSEMANN Th. u. A.: Handbuch der Toxicologie, II. Heft, 1862. — BÖHM: Zeitsch. f. Physiol. Chem., 15. — DE MICHELE: La Riforma Medica, Luglio, 1891. — LUDWIG u. ZILLER: Wiener Klin. Woch., 1890, N. 28, 29, 30, 32. — LUDWIG: II Congr. Derm. e Sifil. di Vienna (citato da Ann. de Derm. et de Syphil, 1892). — ULLMAN: II Congr. Derm. e Sifil. di Vienna (citato da Ann. de Derm. et de Syphil., 1892). — ULLMAN: Ergänzungshefte zum Archiv. f. Derm. und Siph., 1894 (citato da Ann. de Derm. et Syphil., 1894). — BOGOLJUBOW: S. Petersburger Med. Woch., 1895 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1895). — WELANDER: Arch. f. Derm. u. Syphil., 1894 (citato da Ann. de Derm. et de Syphil., 1895). — BERNARD: Leçons sur les effets de substances toxiques et médicamenteuses. — VULPIAN: Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. — CHOUPPE et PINET: *Action du foie sur la strychnine*, Soc. de Biologie, 1887. — SCOFONE: *Ricerche sulla stricnina*, Boll. R. Acc. Med. di Roma, anno IX, fasc. 3. — RICCI: Gazzetta degli ospedali, 1897, p. 769. — LIEBERMANN: Pflüger's Arch., Bd. 54, p. 573 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1893). — A. GAUTIER: Compt. Rend., 1899.

Eliminazione del mercurio.

La eliminazione del mercurio fu assai studiata da un numero grandissimo di autori; ma è anche la parte più discussa di ciò che riguarda il comportamento del mercurio nell'organismo.

Della eliminazione per via della pelle non mi sono occupato, perchè ciò non entrava nel piano delle mie ricerche; è affermazione generale che il mercurio si elimini per la pelle e che anelli d'oro sulle dita di individui che hanno introdotto del mercurio, si trovino dopo un certo tempo amalgamati; quando si considera come coloro che fanno cure mercuriali vengono

colle mani in diretto contatto con preparati di mercurio così da amalgamare direttamente i metalli, e si tien conto della facilità con cui i vapori stessi di mercurio si spandono e possono agire, il valore delle osservazioni relative all'amalgamarsi di anelli d'oro per eliminazione di mercurio della pelle è considerevolmente scemato.

Nella saliva trovano il mercurio Bucher, Gmelin, Lehmann, Bostock, non lo trovano Wrigt e Mitscherlich, Husemann. Pouchet ne trova in un caso di stomatite analizzando c.c. 250 di saliva; la quantità di mercurio è in ragione di mgr. 5,6 per litro di saliva. Schmidt dice che il metallo compare assai di rado nella saliva anche nei casi di stomatite; così pure afferma Welander. Invece in una rivista sulla Terapia della sifilide nel giornale Ital. delle Mal. Veneree e della pelle 1892, p. 313, si afferma che, secondo Petrini nella cura con tannato di mercurio, il metallo è principalmente eliminato per la saliva, e solo in piccolo grado per l'orina. Io non ho fatto che una sola analisi in circa 40 c.c. di saliva emessa da un cane avvelenato acutissimamente (Esp. II); lo ptialismo si iniziò nelle prime ore dopo l'iniezione; l'analisi non dimostrò traccia di mercurio.

Nella bile trovano il mercurio Zeller, Pickel, Bucher, Landerer, Gorup Besanez e Overbeck; Eichhorst dice che si è trovato il mercurio a goccioline nei calcoli biliari di individui che hanno fatto la cura mercuriale; Welander lo trova in un caso di bile da lui studiato; più recentemente Ullmann lo trova in traccie et Ludwig non lo trova neppure.

Io non lo ho mai trovato nella bile degli animali da me studiati; così pure non sempre, come dirò poi, trovai il mercurio nelle feci sia di animali trattati con dosi più o meno grandi di preparati mercuriali, sia di uomini facienti la cura antisifilitica; questo non esclude, è vero, che il mercurio uscito per la bile sia rientrato per le pareti intestinali, ma certo è poco verosimile un assorbimento completo. Condizioni di tempo e di stagione mi impedirono di approfondire lo studio di questo argomento, esperimentando sopra animali operati di fistola biliare.

Altra via di eliminazione del mercurio è quella del latte, via importante specialmente dal punto di vista della terapia infantile; qui i pareri sono affatto discordi. Kahler non trova il mercurio in tre casi da lui studiati e nega che normalmente il mercurio passi nel latte; amette questo fatto quando il metallo esiste in dosi tossiche nell'organismo. Welander invece non solo afferma di aver trovato il mercurio nel latte ma anche di averlo trovato nelle orine di neonati allattati da donne facienti la cura mercuriale; affermazione questa che mi sembra poco attendibile perchè è

certo piccolissima la quantità di mercurio che può trovarsi nel latte, e se si pensa quanto ne resterà per un certo tempo accumulato nel corpo, quanto ne verrà eliminato per altra via, certamente piccolissima parrà a chiunque la quantità che si potrà trovare in 200 c.c. di orine di neonato (tale è la quantità su cui si opera nel metodo ALMEN-SCHILLBERG usato dall'autore). Su questo argomento io non ho potuto fare ricerche.

Giacchè ho toccato l'argomento della terapia della sifilide dei neonati, accennerò alla questione del passaggio del mercurio nel feto. È noto che in caso di gravidanza di una donna sifilitica, una energica cura fatta sulla madre ha benefica influenza anche sul feto, e può talvolta renderlo immune da sifilide; vi è discussione però sul meccanismo terapeutico del mercurio in questi casi; alcuni vogliono che la madre trasmetta al feto non il mercurio, ma le sostanze antitossiche da esso prodotte, altri invece vogliono che sia il mercurio che passando nel feto agisca su questo come su un organismo indipendente come ha luogo negli adulti.

WELANDER afferma di aver trovato il mercurio in due casi da lui studiati.

Per gentile concessione della direzione della Clinica Ostetrica io ho avuto occasione di analizzare in un caso la sola placenta ed in un altro la placenta e il feto di due donne sifilitiche.

B. Lucia d'anni 21. Papule mucose alla regione ano-genitale. Fu curata nella Clinica Sifilopatica con 5 iniezioni di 5 cgr. ciascuna di salicilato di mercurio. Un mese dopo il termine della cura partorì nella Clinica Ostetrica, un feto apparentemente sano. La placenta pesava gr. 485 ed aveva aspetto normale. All'analisi non si trovò mercurio.

B. Ernesta d'anni 20. Papule alla regione genito-anale, con roseola alla regione toracica anteriore e cefalea intensa. Venne curata nella Clinica Ostetrica con iniezioni quotidiane di 1 cgr. di sublimato dal 5 al 17 febbraio; si sospese poi la cura che venne ripresa nei primi di marzo con iniezioni nei giorni 3—4—8; trovato poi acetone nell'orina, si ebbe la certezza della morte del feto e se ne provocò l'espulsione.

La placenta pesava gr. 380; sulla faccia materna non si notavano alterazioni di sorta, su quella fetale vi erano degli infarti duri. La ricerca del mercurio diede risultati negativi.

Il feto pesava gr. 2500 ed era appena in principio di macerazione. Sarebbe stato interessante analizzare i varii visceri separatamente onde avere idee più dettagliate sulla distribuzione del mercurio nei varii organi, ma desideravo assicurarmi in modo assoluto del fatto principale; perciò onde non compromettere con eccessive suddivisioni l'esattezza del risultato, distrussi il feto in toto e lo sottoposi all'analisi; analisi con risultato completamente negativo.

Un altra esperienza potei fare su una cagna gravida a termine.



Pesava Kg. 7 circa; ricevette in quattro giorni cgr. 1,5 di sublimato corrosivo, per via intramuscolare; il quinto giorno la cagna partorì quattro cagnetti del peso di gr. 65 ciascuno; tre di essi analizzati insieme non contenevano traccie di mercurio.

Eliminazione per via delle orine.

La via più studiata e più discussa dell'eliminazione del mercurio e però quella dei reni. Alcuni negarono che il mercurio si eliminasse per questa via, altri, e sono i più l'ammisero; tra i primi sono WÖHLER, MITSCHERLICH e LIEBIG; tra gli ultimi, CANTU, LANDERER, ORFILA e quasi tutti gli autori moderni; questi poi non si limitano ad affermare la possibiltà di questo passaggio, ma ne studiano la rapidità, la durata, la regolarità a seconda delle forme di introduzione e giungendo a risultati opposti. OBERLANDER constata l'eliminazione anche 190 giorni dopo cessata la cura mercuriale e afferma che l'eliminazione è irregolare e interrotta aumentando coll'aumentare del ricambio organico provocato artificialmente. Secondo SCHMIDT dopo le iniezioni sottocutanee il mercurio passa rapidamente nell'orina e lo si può constatare in 100 c.c. di orina dopo la seconda iniezione di sublimato; più lento o meno evidente è questo passaggio nella cura colle frizioni. WELANDER, come si è detto, trova il mercurio nelle orine di bambini allattati da nutrici curate con preparati mercuriali, e afferma che il metallo passa rapidamente nell'orina se fu introdotto per la via del tubo digerente; più rapidamente ancora accade questo dopo le iniezioni, giacchè un'ora o due dopo, il mercurio appare già nell'orina. KRENFELD e STEIN pur ammettendo il passaggio del mercurio nell'orina, ne limitano molto l'importanza, giacchè fondandosi sulle loro osservazioni affermano che del mercurio iniettato il 90 % resta accumulato nell'organismo, il rimanente viene eliminato per la via delle orine e delle feci; in queste ultime si trova la metà e talvolta anche più della quantità eliminata. Secondo STOUVENTKOFF l'eliminazione del mercurio introdotto per via ipodermica dura al minimo un mese, ma spesso la sua presenza nell'orina si prolunga oltre un anno dall'ultima introduzione. NEGA nello studiare l'assorbimento cutaneo di alcuni preparati mercuriali (oleati, ecc.), si accerta di questo assorbimento avendo ritrovato il metallo nell'orina. KELLER analizza le orine di 24 donne che avevano fatto lavature dei genitali interni con 2—3 litri di soluzione di sublimato all' 1 ‰ e trova 12 volte il mercurio nell'orina; è da notare però che in tutti questi 12 casi esisteva albuminuria. In un suo lavoro sulla eliminazione del mercurio dall'organismo, LANDSBERG conchiude che: 1° la eliminazione del mercurio

per le orine nella cura mercuriale è costante; 2° la eliminazione costante si trova anche dopo una sola somministrazione sia cutanea, sia sottocutanea, purchè la quantità somministrata non sia stata piccola; 3° dopo 24 ore dalla somministrazione il contenuto in mercurio delle orine è piccolo, ma già sensibile ed aumenta raggiungendo dopo alcuni giorni il suo massimo nel quale resta per lungo tempo; 4° su questo modo di eliminazione non ha influenza la natura del preparato.

Koudich studia l'eliminazione del mercurio su 500 malati sottoposti ad iniezioni endovenose di sublimato; trova che la durata della eliminazione è in rapporto diretto colla quantità di sublimato iniettata; se ne elimina di più se lo si da a piccoli intervalli, piuttosto che se si somministra la medesima quantità in un tempo più lungo; la eliminazione può durare fino a 10 giorni; nelle iniezioni endovenose la eliminazione è più pronta e più abbondante che nelle altre forme di somministrazione. Nel lavoro di Silva sul meccanismo dell'azione diuretica del calomelano, sono citate le esperienze di Rosenheim secondo le quali il massimo dell'azione diuretica coincide colla massima eliminazione di mercurio dall'organismo. Benedicenti e Polledro nelle loro ricerche farmacologiche sull'acetato di paramercuriodifenilentetraetilmercuriodiammonio, trovano che il mercurio si elimina per l'orine; è da notare però che la somministrazione di questo corpo era fatta in dosi altamente tossiche (cgr. 6 in 6 giorni ad un coniglio di 1600 gr. di peso).

Si studia pure la eliminazione del mercurio sotto l'influenza del bagno caldo, della somministrazione di ioduro di potassio ed anche in questi casi i risultati sono discordi; mentre Melsen afferma l'effetto dei preparati iodici nel senso di aumentare l'uscita del mercurio, Welander ne nega ogni efficacia, anzi Suchow sostiene che il ioduro di potassio rallenta la eliminazione del mercurio.

Nel corso di alcune analisi eseguite lo scorso anno per incarico del Dr. Soave, rimasi colpito dalla quasi costante assenza del mercurio nell'orina di individui sottoposti a cure mercuriali talvolta assai energiche. Le orine analizzate coi metodi di Brugnatelli, di Almen, di Fresenius-Babo, risultarono sempre prive di mercurio, salvo in un caso; disgraziatamente in questo andò perduta la ricerca dell'albumina. Di questi risultati così opposti alle conclusioni di quasi tutti gli autori moderni non sapevo darmi risposta soddisfacente, tanto più che la ricerca fu condotta con ogni cautela anche con i metodi moderni che si danno per i più sensibili. Approfittando della gentilezza del Prof. Giovannini potei quest'anno approfondire le ricerche servendomi del materiale della Clinica sifilopatica di Torino.

Per avere risultati assolutamente sicuri facevo quasi sempre la ricerca su tutta la quantità di orina emessa da ogni individuo in 6—7 giorni; quantità variabile fra gli 11 e 15 litri. Le orini venivano giornalmente esaminate al microscopio, e saggiate per la ricerca dell'albumina, poi svaporate separatamente; i liquidi concentrati venivano poi riuniti, e distrutti col solito metodo. Trascrivo i risultati delle mie ricerche.

L. Luigi d'anni 21. Cicatrice di sifiloma iniziale al glande; papule mucose alla regione anale, alle labbra ed alla mucosa della guancia. Riceve 7 iniezioni di salicilato di Hg. di 8 cgr. l'una; l'ultima l'ha il 12 dicembre; nei giorni 13—14 si raccoglie l'orina; questa non presenta traccie di albumina nè di cilindri ed è in quantità di circa L. 2. La ricerca dell'Hg. da risultato negativo.

C. Andrea d'anni 28. Cicatrice di sifiloma iniziale al glande, che data dal 1890 e panadenopatia. Dal 19 al 2 gennaio ha 4 iniezioni di bicianuro di Hg. la prima di 2, le altre di 1 cgr. ciascuna; viene in seguito curato con due iniezioni di salicilato di Hg. di cgr. 10 ciascuna; queste hanno luogo il 9 e il 13 gennaio. L'orina raccolta dopo la prima iniezione di bicianuro è in quantità di circa due litri e non da reazione di Hg.

Le feci raccolte il giorno seguente alla prima iniezione di salicilato, cioè il giorno 10, danno reazione negativa di Hg. Altri 10 litri di orina raccolti dal 13 al 19 gennaio si mostrano sempre normali e non danno reazione di Hg.

G. Giuseppe d'anni 25. Sifiloma iniziale al solco coronario, roseola, blenorragia uretrale; viene curato con frizioni di unguento mercuriale. Le orine sone raccolte dall'8 al 15 marzo cioè dopo 12 frizioni; in questi giorni l'ammalato presenta sintomi di leggiera stomatite; la quantità è di 13,500, e, tenuto conto della blenorragia, all'esame microscopico si mostra normale; si trova una leggiera reazione di Hg.

Le feci raccolte d'all'8 all'11 danno pure leggiera reazione di Hg. Dal 26 marzo al 5 aprile cioè dopo 26 frizioni circa, si raccolgono di nuovo L. 9,500 di orina nella quale si trova pure reazione evidente di Hg.

B. Bernardo d'anni 40. Sifiloma iniziale, sifilide maculo papulosa, panadenopatia. È curato con iniezioni di calomelano di 5 gr. ciascuna il 9, 17, 23 Gennaio e il 9 e 16 febbraio; le orine vengono raccolte dal 15 febbraio in quantità di circa 12 litri; non contengono mai nè albumina nè cilindri; l'analisi dimostra la presenza di piccolissime quantità di Hg.

G. Giuseppe d'anni 23. Sifiloma al labbro superiore, adenopatia sottomascellare destra. È curato con iniezioni di 10 cgr. di salicilato di Hg. per volta; ne riceve il 26 febbraio, il 5, 13, 20, 23 marzo.

Le orine raccolte dal 17 al 23 Marzo sono in quantità di litri 11,500 e si mantengono sempre normali; la reazione del mercurio è intensissima. Le feci raccolte nei giorni 22 e 23 marzo non contengono traccia di Hg.

M. Alessio d'anni 23. Sifiloma iniziale al solco balano prepuzialo, adenite inguinale, roseola: Cura di iniezioni di salicilato di Hg. di 10 cgr. per volta; le iniezioni hanno luogo il 9, 16, 25 marzo e 13 e 7 aprile. Le orine raccolte dal 19 al 24 marzo misurano litri 11,500, si mantengono sempre normali e non vi si trova Hg. Le feci raccolte dal 22 al 25 non contengono Hg. Si somministrano all'ammalato gr. 20 di solfato di soda e si raccolgono dopo le feci; non vi si trova mercurio.

Dal giorno 2 al 4 aprile vengono di nuovo raccolte le feci dopo l'effetto di una nuova dose purgativa di solfato di sodio; vi si trova una leggiera reazione di Hg.

C. V. Forma recidiva di sifilide dell'occhio con principio di irite; viene curato con tre iniezioni di calomelano di 5 cgr. ciascuna; 6 litri di orina raccolta tra la seconda e la terza iniezione non danno reazione di mercurio.

C. B. d'anni 31. Sifiloma iniziale al glande, panadenopatia, roseola.

Fa una cura interna di protoioduro di mercurio; le orine raccolte nei primi tre giorni della cura e le feci raccolte nei primi 5 giorni non contengono traccia di mercurio.

Come si vede in queste ricerche non sempre l'analisi rivela la presenza di mercurio nelle orine, e quando lo si trova questo è sempre in quantità piccolissima tanto che in 10 e più litri di orina la reazione è sempre, salvo in un caso, piuttosto debole.

Inoltre lo si trova solo in quei malati a termine della cura o a cura avanzata nei quali si può supporre che l'organismo sia già saturato di mercurio; negli ammalati in principio della cura od a cura blanda non si trova mai il mercurio nelle orine; tanto meno si può constatare la comparsa del metallo poco dopo la somministrazione. In altre ricerche che potei fare sopra porzioni di un solo litro di orina, trovai due volte su sei il mercurio; però in ambedue i casi positivi un'esame preliminare non dimostrò la presenza di albumina o di cilindri. Questo fatto che coincide con i risultati di KELLER mi spinse a ricercare più intimamente che rapporto avesse l'eliminazione del mercurio colle alterazioni dei reni. Questo rapporto, che io mi sappia, non è mai stato chiarito; quindi iniziai una serie di ricerche negli animali iniettando loro una soluzione di sublimato e ricercando giornalmente o ogni due o tre giorni il mercurio nelle orine; un esame chimico e microscopico delle orine mi serviva di indice della comparsa delle alterazioni renali. Nei diarii noto anche i risultati delle ricerche nelle feci per evitare inutili ripetizioni più innanzi.

10 Novembre 1899. Cane del peso di Kg. 6.

Dal giorno 10 al giorno 17 riceve dosi progressive di sublimato corrosivo da 1 a 6 cgr. Le orine si mantengono sempre normali intorno ai 250 c.c. giornalieri.

18 Novembre si iniettano cgr. 7. Le orine sono in quantità più che doppia che nei giorni precedenti, quantunque l'animale sia stato tenuto a regime alimentare costante. Le orine raccolte fino a questo giorno riunite e analizzate contengono mercurio.

Il giorno 27 si analizzano insieme le feci emesse fino ad allora dall'animale, e queste si mostrano prive di mercurio.

Si fanno poi a giorni alterni iniezioni di 8 cgr. di sublimato, in seguito



alle quali l'albuminuria è intensa e si manifesta diarrea e stomatite.

28 Novembre si trova l'animale morto. Le orine emesse dal giorno 19 contengono abbondante mercurio; intensa è la reazione del mercurio nelle feci diarroiche.

Nella esperienza seguente si ha cura di separare a periodi più brevi l'orina in modo da poter cogliere con maggior precisione il momento della comparsa del mercurio.

3 Dicembre 1899. Cane del peso di Kg. 8,5. Le orine raccolte per tre giorni prima dell'esperienza ed analizzate dimostrano essere i reni dell'animale in condizioni perfettamente normali.

Dal 6 al 17 Dicembre l'animale riceve in 5 iniezioni 5 cgr. di sublimato; le orine riunite in due gruppi di tre giorni ciascuno ed analizzate non contengono mercurio.

Nelle orine dei giorni 13—14, l'analisi dimostra la presenza di mercurio.

Nel giorno 15 l'orina contiene un po' d'albumina; nel giorno 16 si trova aumentata l'albumina, e nel sedimento appaiono numerose cellule dell'epitelio renale in degenerazione grassa; il giorno seguente l'orina è scarsa, torbida con albumina e nel sedimento oltre le cellule dell'epitelio si riscontrano leucociti e cilindri granulosi. Questi carrateri persistono nei giorni seguenti e compare poi la diarrea sanguinolenta. Il giorno 19 si uccide l'animale per dissanguamento. In tutti i giorni seguenti alla comparsa del mercurio, il metallo non si è più ritrovato; a questo fatto probabilmente non è estranea la piccola quantità di orina emessa dall'animale durante il periodo nefritico. In questa esperienza appare evidente che la causa prima della lesione renale è stato il passaggio del mercurio nell'orina. Nella esperienza seguente si sceglie un grosso animale per avere quantità maggiore di orina.

22. 1.00. Grosso cane danese di Kg. 27.

Dal giorno 22 fino al 28 Gennaio si iniettano quotidianamente cgr. 2 della soluzione di sublimato all'1 %; le orine si mantengono sempre normali sia per quantità (500 c.c.) sia per rispetto all'albumina e al sedimento; non vi si trova mai mercurio.

Dal 28 al 1° Febbraio si iniettano 2 cgr. a giorni alterni; dal 1 al 6 Febbraio non si fa iniezione; le orine si mantengono sempre normali e manca ogni traccia di mercurio. Le feci raccolte dal principio dell'esperienza fino al 6 febbraio e analizzate complessivamente non contengono mercurio.

6 febbraio si iniettano 4 cgr. di sublimato.

7. Si iniettano 4 cgr. di sublimato; orine normali, reazione evidente di Hg. nell'orina.

8. Si iniettano 2 cgr. di sublimato; orine normali, reazione debole di Hg.

9. Il cane nelle ore 24 non ha orinato.

10. Orina scarsa (300 c.c.) più colorata e più resistente alla fermentazione ammoniacale; contiene poca albumina; nel sedimento si trovano numerose cellule dell'epitelio renale desquamate; pochi leucociti con fini granulazioni e qualche cilindro granuloso non ben conformato; non si trova mercurio. Si iniettano 4 cgr.

11. Orine c.c. 900; tracce di albumina; pochi cilindri, molti leucociti; reazione intensa di Hg. Si sospendono le iniezioni di sublimato.

12. Orine c.c. 550. Cilindri e leucociti abbondanti, tracce di albumina; reazione debole di Hg.

In seguito le orine tornano al loro volume normale, l'albumina scompare rapidamente, e i cilindri granulosi ed i globuli bianchi vanno assai lentamente diminuendo di numero; l'eliminazione del mercurio ha luogo saltuariamente ogni tre o quattro giorni e sempre in piccolissima quantità.

Il 6 marzo il mercurio si può considerare definitivamente scomparso dall'orina; le feci raccolte dal 6 febbraio al 6 marzo non contengono tracce di Hg.; è da notare che questo è il periodo di massima intossicazione mercuriale e che no vi fu mai diarrea.

Dal giorno 4 all' 11 si inietta giornalmente 1 cgr. di sublimato; le orine si mantengono normali; il mercurio appare in traccia a giorni alterni nelle orine.

Il 17 si iniettano di colpo 4 cgr. di sublimato, ma il mercurio non appare nelle orine nei giorni seguenti; il 21 se ne iniettano 5 e il mercurio appare in tracce il giorno 23 e più abbondante il 24.

24. Si iniettano 7 cgr. di sublimato.

25. Orina c.c. 500 normale; non vi è Hg.

26. Orina c.c. 700 normale; reazione intensissima di Hg.

27. Orina c.c. 400 normale; non vi è Hg. Si iniettano cgr. 7.

28. Orina c.c. 800; reazione intensa di Hg.

29. Orina c.c. 1000 normale; reazione intensissima di Hg. L'animale ha sete intensa, inappetenza, è assai prostrato.

30. Orina c.c. 2200 normale; non vi è Hg. Le feci emesse fino a questo giorno non contengono Hg.

Nei giorni seguenti la quantità di orina va lentamente scemando; non



compare più il mercurio; insorge un po' di diarrea; nelle feci però non si trova Hg.

3 Aprile. Si uccide l'animale per dissanguamento.

Con queste esperienze sugli animali mi pare di aver fatto rilevare uno stretto rapporto tra la eliminazione del mercurio e la nefrite; nella prima esperienza non si distinsero bene i momenti della comparsa del mercurio nell'orina e dell'insorgenza della nefrite; però la poliuria e le cattive condizioni dell'animale cominciarono appunto quando, dopo ripetute iniezioni l'animale fu come saturato di mercurio e questo si eliminò. Nella seconda esperienza dopo introdotti 5 cgr. di sublimato compare il mercurio nell'orina; questo passaggio provoca una irritazione renale la quale si manifesta con una poliuria che dura due giorni; la irritazione intensa dà luogo a nefrite caraterizzata da oliguria dapprima, da albuminuria e cilindruria più tardi.

Nella terza esperienza il mercurio compare subito dopo l'assorbimento di una forte quantità di sublimato; anche qui il passagio del mercurio provoca anuria completa, poi oliguria, poi poliuria, e in seguito un lungo periodo nel quale l'orina contiene albumina, cilindri, leucociti e saltuariamente mercurio. Colla ripresa delle iniezioni compaiono di nuovo i sintomi di lesioni renali e l'irritazione renale e la poliuria avvengono esattamente il giorno dopo l'introduzione di nuovo metallo. Nella esperienza IV fatta sul coniglio esposto ai vapori di mercurio le orine sono sempre prive di Hg.; in questa esperienza l'assorbimento è lento e non si manifesta alcuna lesione renale, come del resto è confermato dall'autopsia.

Negli uomini ammalati nei quali ho potuto riscontrare mercurio in un sol litro di orina, vi era albuminuria e cilindruria.

Sarebbe forse stato interessante studiare la eliminazione del mercurio durante lesioni renali provocate da altre cause, per esempio da piombo, cantaride, ecc.; era mio intendimento svolgere questo argomento, ma la ristrettezza del tempo mi obbligò a tralasciarlo per ora. Una osservazione di questo genere ebbi però occasione di farla sull'uomo. Debbo alla cortesia del prof. Graziadei dell'Ospedale Mauriziano di Torino l'aver potuto studiare un nefritico affetto da sifilide degente nella sua sezione all' Ospedale. Questo individuo affetto già da qualche tempo da nefrite fu poi infettato da sifilide per la quale fece una cura di 40 frizioni di unguento mercuriale; in seguito ad una cura di bagni a vapore gli scomparvero i sintomi della nefrite; nel dicembre scorso ritornò l'albuminuria per la quale fu ricoverato all'ospedale e curato con 19 iniezioni di sublimato corrosivo; scomparve l'albuminuria ma questa ritornò nel marzo con

disturbi eguali; attualmente dopo 6 iniezioni di sublimato l'albumina non si presenta che in tracce nell'orina; si raccoglie un litro di orina e questa non contiene mercurio.

Riassumendo i risultati delle mie ricerche appare chiaro che la causa prima della comparsa della nefrite mercuriale è il passaggio del mercurio nell'orina; in accordo dunque con Welander il quale nota che la intensità della cilindruria negli avvelenamenti mercuriali è in ragione diretta della quantità di mercurio eliminata, che è minore nell'avvelenamento per via gastrica, che per le altre via di introduzione. Anche Gravagna in un suo lavoro sulle alterazioni renali in seguito alla somministrazione di alte dosi di Hg. trovò che queste avvengono quando per le forti quantità somministrate si notano già altri sintomi di avvelenamento (stomatite, ecc.). Le alterazioni prime consistono in focolai emorragici e tumefazione torbida degli epitelii dei tubuli contorti.

Eliminazione per via delle feci.

Del mercurio introdotto nell'organismo una parte si trova anche nelle feci e su questo quasi tutti gli autori sono concordi, tutt'al più si limitano a discutere la prevalenza della via orinaria o fecale per la eliminazione del mercurio.

Krenfeld e Stein già citati credono che la maggior parte del mercurio eliminato si ritrovi nelle feci; Schuster pure lo trova in forti quantità nelle feci e sostiene che negli studii sull'assorbimento del mercurio si debbono esaminare piuttosto le feci che le orine, essendo in quelle più sicura e costante la presenza del mercurio. Welander al contrario dà il massimo valore alla via renale. Si ammette in genere che il metallo che si trova nelle feci provenga dalla bile, ma non si nega che anche le pareti intestinali possano eliminare mercurio; solo pare che questa via non sia quella abituale, normale, ma lo sia soltanto quando il mercurio esiste a forti dosi nell'organismo. Secondo Schmiedeberg le enteriti di origine mercuriale sono date appunto dal passaggio di questo metallo attraverso le pareti dell'intestino. Virchow dimostra l'identità delle lesioni intestinali d'origine mercuriale con quelle della dissenteria; il mercurio eliminandosi irrita la mucosa la quale così indebolita è facile preda dei soliti microorganismi dell'intestino, che danno luogo ad ulcerazioni e perfino a perforazioni.

Nelle mie ricerche su questo argomento ho studiato dapprima uomini facienti la cura mercuriale; questi furono gli stessi già studiati per riguardo

alle orine e dei quali ho già dato i risultati. Come si è già visto in parecchi casi si trova il mercurio nelle feci; alcuni individui però specialmente al principio della cura non eliminarono Hg. per le feci come già per le orine, altri ne eliminarono debolmente per le due vie e quello che aveva dato la massima eliminazione di Hg. per le orine, non ne diede punto per le feci. Potei studiare anche un altro caso :

F. L. Sifiloma iniziale al lato sinistro del pene, sifiloderma maculoso, panadenopatia; è curato con iniezioni di sublimato di mercurio di 8 cgr. l'una; le iniezioni hanno luogo il 14, 19, 27 dicembre, 2, 9, 16 gennaio; le feci sono raccolte l'11—12 gennaio e il 14—15; non contengono mercurio.

Delle ricerche sugli animali ho già riferito i risultati più addietro: nel coniglio che non ebbe mai diarrea non si trovà mercurio nelle feci; nei cani non appare mai mercurio nelle feci durante il periodo normale, mentre in quello intensamente diarroico il mercurio appare abbondante.

Bisogna considerare che il mercurio che si trova nelle feci può provenire dalle due vie biliare e intestinale; ma nelle mie esperienze sui cani l'assenza di mercurio nelle condizioni normali e lo stretto legame tra la sua presenza e la diarrea, non lasciano dubbio che il metallo provenga dalle pareti intestinali, tanto più se si ricorda che mai si trovò Hg. nella bile. Nell'uomo le ricerche cosi condotte non possono rimuovere ogni dubbio; ho cercato perciò di schiarire la questione studiando come si modifica l'eliminazione del mercurio nelle feci irritando la mucosa intestinale per mezzo di purganti; è per questo che ad un malato (M. Alessio) vennero somministrati successivamente due purganti raccogliendo le feci; nelle feci normalmente emesse non si trovò mercurio, in quelle dopo il primo purgante neppure, in quelle dopo il secondo, si trovò invece evidente la reazione del mercurio, prova che le ripetute irritazioni avevano favorito il passaggio per questa via. Nell'uomo non si possono condurre bene queste ricerche perchè non si può giungere ad alte dosi di irritanti, quali sarebbero necessarie; negli animali si incontra la difficoltà di far loro prendere totalmente e rapidamente la forte dose di purgante; ho tralasciato perciò per ora questo argomento. Si può ad ogni modo affermare che il mercurio introdotto a dosi terapeutiche nell'organismo si elimina per via delle feci, ma non sempre, nè sempre in eguale quantità; che questo rapporto varia in rapporto alla dose di metallo introdotto, e ancor più alla resistenza individuale dell'organismo; e che nelle forti enteriti da avvelenamento mercuriale, si trova il metallo in forte quantità nelle feci.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

HUSEMANN Th. u. A. : Handbuch der Toxicologie, II. Heft, 1862. — KELLER : Arch. f. Gynaköl., Bd. 26 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1885). — WELANDER : An. de Derm. et Syphil., N. 7—8, 1886. — SUCHOW : Wracc, N. 47—48, 1887 (citato dagli Ann. di Chim. e Farm., 1887, vol. 15). — SCHUSTER : Deut. Med. Woch., 1884, 18 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1884. — SILVA : Arch. Ital. di Clinica Medica, 1888. — G. POUCHET (citato dalla Rev. Gen. des Sc. Med., vol. 21, p. 444), — SCHMIEDEBERG-ALBERTONI : Trattato di Farmacologia, p. 221. — EICHHORST : Trattato di Patologia e Terapia, trad. ital., vol. II, p. 477. — PETRINI : Giorn. ital. Mal. Ven. Sif e della Pelle, 1892, p. 313. — HELLER : Berl. klin. Woch. N. 45, 1895. — KOUDICH : Med. Woch. d. südl. Russl., 1896 (citato da Jahrb. f. Th. Chemie, 1896). — WELANDER : Arch. für Derm. u. Syphil., 1894, 133 (citato da Ann. de Derm. et Syphil., 1895). — GRAVAGNA : Giorn. Ital. delle Mal. Ven. Sif. e della Pelle, 1899, fasc. V. — BENEDICENTI e POLLEDRO : Att. della R. Acc. delle Scienze di Torino, vol. XXXV, 1899.

CONCLUSIONE.

Riassumendo i risultati delle mie ricerche mi pare si possano trarre le sequenti conclusioni :

Qualunque sia la via di introduzione il mercurio scompare presto dal sangue per fissarsi nei tessuti; dopo un certo tempo lo si trova localizzato solo in determinati organi tra i quali sta in prima linea il rene, poi il fegato, poi l'intestino.

La forma in cui si trova combinato il metallo è quella di un prodotto fosforato, nucleina o lecitalbumina e la sede perciò del metallo nella cellula è probabilmente il nucleo.

Secondo le mie esperienze il mercurio non passa dall'organismo materno al feto o alla placenta.

Il mercurio introdotto nell'organismo in dosi non eccessive, si accumula e si elimina assai lentamente di pari passo colla scomposizione fisiologica e colla distruzione delle sostanze albuminoidi con cui è legato.

Le vie di eliminazione sono varie, ma tra queste hanno importanza principale le orine e le feci; la quantità che si elimina per ciascuna delle due vie non è costante; talvolta prevale l'una, talvolta l'altra, tal'altra l'eliminazione è uguale per ambedue. In genere si può dire che si ha un equilibrio tra le due vie di eliminazione nel senso che la importanza dell'una sia in rapporto inverso dell'altra; sulla prevalenza dell'una o dell'altra influisce la resistenza individuale dell'organismo.

Questa eliminazione lenta e per dir così fisiologica del mercurio assorbito e organizzato non provoca alcuna lesione dei reni o dell'intestino.

Se invece il mercurio è introdotto a dosi tossiche nell'organismo, si elimina rapidamente con prevalenza per la via renale, generando una nefrite parenchimatosa con abbondante cilindruria e albuminuria; intossicazioni più gravi provocano il passaggio del metallo anche per le pareti intestinali con conseguente enterite. Una irritazione più lenta ma più duratura del parenchima renale provoca irritazione anche del connettivo e dei glomeruli.

Mi è grato ringraziare il Prof. GIACOSA, il Prof. GIOVANNINI, che mi fornirono i mezzi per questo lavoro, e i Dott. SOAVE, SCOFONE e BUFFA che mi furono di largo aiuto nel corso delle mie ricerche.

Torino, Maggio 1900.

Aus dem k.k. experimental-pathologischen Institute des Hofrath Prof. Dr A. Spina in Prag.

Ueber die Einwirkung von Ammonniumsalzen auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System[1].

von

M. Dr Emanuel FORMÁNEK,

Docent für medic. Chemie und Oberinspector der k.k. allgem. Untersuchungsanstalt für Lebensmittel an der böhm. Universität in Prag.

(Mit 2 Curven.)

Bei meinen Versuchen « Über die Giftigkeit der Ausathmungsluft » (2) hatte ich Gelegenheit, mich von der Giftigkeit der Ammoniumsalze zu überzeugen. Zittern des Körpers, welches schliesslich in einen heftigen Tetanus überging, Beschleunigung der Respiration, Würgbewegungen, welche nach Injection von verschiedenen Ammoniumsalzen regelmässig eintraten, haben mich bewogen, die Wirkung von Ammoniumsalzen, namentlich die Wirkung dieser Salze auf den Blutkreislauf näher zu studiren; ausserdem trachtete ich sicherzustellen, welche Theile des Nervensystems die nach Injection von Ammoniumsalzen eintretenden Krämpfe hervorrufen. Den Einfluss von Ammoniumsalzen auf die Respiration habe ich nicht näher untersucht, da derselbe von Lange genügend erklärt zu sein scheint.

Der Erste, welcher sich mit dem Studium der Wirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf beschäftigt hat, war Blake (3), der im

---

(1) Der böhm. Kaiser-Franz-Joseph-Akademie der Wissenschaffen in Prag vorgelegt am 19. Jänner 1900.

(2) *Ueber die Giftigkeit der Ausathmungsluft.* Archiv für Hygiene, 1900.

(3) Edinbourgh med. Journal, 1841, cit. Lange.

Jahre 1841, nach Injection dieser Salze Steigerung des Blutdruckes beobachtet hat.

Ausführlichere Versuche über den Einfluss von Ammoniumsalzen auf den Blutkreislauf wurden erst im Jahre 1874 von LANGE(1) ausgeführt. Derselbe hat bei seinen Versuchen das LUDWIG'sche Kymographion benützt, und als Versuchsthiere dienten ihm grösstentheils Katzen, welchen er 10 %-ige Lösungen von kohlensaurem, schwefelsaurem und salzsaurem Ammonium in die Vena jugularis externa injicirte. Die Resultate dieser Versuche waren die folgenden :

Nach Injectionen von kleinen Dosen (0,1—0,2 gr.) trat bei nicht narkotisirten Katzen stets und sehr bald ein plötzliches, sehr steiles Sinken des Blutdruckes auf (um etwa 50—70 mm. Hg.), welchem ein anfangs ebenso rasches, später mehr allmäliges Steigen folgte. Mit dem Blutdrucksabfalle war stets eine beträchtliche Verlangsamung des Pulses verbunden, wobei aber die Pulswellen um das 3- bis 6-fache höher waren als die normalen. Bei der darauf folgenden Blutdrucksteigerung hingegen beschleunigte sich der Puls bedeutend unter starker Abnahme der Wellenhöhe.

Nach Injectionen von grösseren Dosen (0,3—0,5 gr.) trat ebenfalls unter Pulsverlangsamung anfangs ein Sinken des Blutdruckes (um 40—60 mm. Hg.) ein, welches rasch einer von Pulsbeschleunigung begleiteten Steigerung des Druckes Platz machte; diese Steigerung erreichte oft bei gleichzeitigen heftigen tonischen, später klonischen Krämpfen eine enorme Höhe.

In beiden Fällen, nach kleineren sowie grösseren Dosen, kehrten regelmässig der Blutdruck sowie der Puls nach einigen Minuten zur Norm zurück.

Um den Einfluss des kohlensauren Ammoniums auf den Blutdruck nach eliminirter Wirkung des Herzvagus zu studiren, hat LANGE beide Vagi nacheinander durchgeschnitten. In einem solchen Versuche, in welchem der Vagotomie eine Injection von 0,1 gr. kohlensauren Ammoniums vorausgeschickt worden war, wurde eine geringere Blutdrucksteigerung beobachtet, welche von einem längere Zeit anhaltenden Sinken unter die ursprüngliche Höhe gefolgt war. Nachdem der eine (rechte) Vagus durchgeschnitten worden war, hatten die beiden Injectionen von je 0,1 gr. anfangs ein Sinken des Blutdruckes und hiernach ein etwas

(1) *Physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniaksalze im thierischen Organismus.* Inaugural-Dissertation Dorpat, 1874.



intensiveres Steigen desselben zur Folge, doch verlangsamte sich die Pulsfrequenz während des Drucksinkens nicht, während dieselbe bei der Blutdrucksteigerung um ein Geringes zunahm. Nach Durchtrennung des zweiten (linken) Vagus und nach den darauf folgenden Injectionen von 0,2 und 0,4 gr. kohlensauren Ammoniums war das Resultat mit Ausnahme von einigen quantitativen Differenzen im Ganzen dasselbe. Die Pulswellen sind nach beiderseitiger Vagotomie sehr klein geworden und auch klein geblieben.

In einem anderen ähnlichen Versuche trat nach der ersten Injection vor der Durchschneidung der Vagi eine Verlangsamung des Pulses während des Sinkens des Blutdruckes ein, so auch nach der zweiten Injection welche nach Durchschneidung des einen Vagus ausgeführt worden ist. Nach Durchtrennung des anderen Vagus und nach Injection von 0,4 gr. sank der Blutdruck ohne Abnahme der Pulsfrequenz stark und blieb bis zum bald darauf eingetretenen Tode des Versuchsthieres niedrig.

Da in den an nicht curarisirten Katzen ausgeführten Versuchen die Blutdrucksteigerung stets mit körperlicher Unruhe oder Muskelkrämpfen zusammenfiel, trachtete LANGE festzustellen, ob die Blutdrucksteigerung durch die directe Einwirkung des Ammoniaks auf gewisse Centra oder nur secundär durch Muskelaction bedingt werde.

Um den Einfluss der Muskelaction zu eliminiren, hat LANGE die weiteren Versuche an (durch Injection von 2,5 c.c. 1 %-iger Curarelösung) curarisirten Katzen vorgenommen. Auch in diesen Versuchen trat nach Injectionen von kohlensaurem Ammonium nach kurzem vorausgegangenem Sinken eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes ein, welche sich nach 1—2 Minuten wieder verlor. Der Puls behielt in dem kurzen Stadium des Sinkens seine vorherige Frequenz, welche aber während der Blutdrucksteigerung zunahm, um später wieder zur Norm zurückzukehren.

Bemerkenswert scheint LANGE die Thatsache, dass kleine Dosen, welche den Blutdruck im Anfange des Versuches heftig steigerten, später eine viel geringere Wirkung entfalteten; ja selbst auch eine grössere Dosis (0,5 gr.) rief gegen Ende des Versuches nicht mehr eine Steigerung hervor, sondern der Blutdruck sank continuirlich bis zum Tode.

Die Erklärung für diese Erscheinung sucht LANGE in einer möglicherweise verringerten Reizbarkeit, respective Lähmung derjenigen Centra, welche vorher, durch das Ammoniumsalz heftig gereizt, eine Steigerung des Blutdruckes hervorgerufen haben.

Fast in derselben Weise wie das kohlensaure beeinflussen auch das schwefelsaure und salzsaure Ammonium den Blutdruck und den Puls; die

Unterschiede waren nur quantitativ. Am heftigsten wirkte das Ammoniumchlorid, dann folgte das kohlensaure und zuletzt das schwefelsaure Ammonium.

Zu ähnlichen Resultaten wie an Katzen führten auch die an Hunde angestellten Experimente.

Da die Ursache der fast constant nach Injectionen von Ammoniumsalzen beobachteten Blutdrucksteigerung nicht die Muskelcontractionen waren, so schloss LANGE daraus, dass es sich da entweder um Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata handelt oder dass das Ammoniumsalz direct auf die motorischen Ganglien des Herzens einwirkt.

Um diese Alternative zu entscheiden, hat LANGE zwei curarisirten Katzen das Halsmark zwischen Atlas und Hinterhaupt durchgeschnitten. Trotzdem trat stets nach Injection von Ammoniumchlorid eine Steigerung des Blutdruckes nach schwachem, vorausgegangenem Abfall desselben ein; dabei beschleunigte sich meist der Puls, um, wie der Blutdruck, nach einiger Zeit zur Norm zurückzukehren.

Daraus zieht LANGE den Schluss, *dass die Steigerung des Blutdruckes von einer Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata durch Ammoniumsalze unabhängig ist,* und per exclusionem nimmt er weiter an, *dass die Blutdrucksteigerung durch die veränderte Herzthätigkeit bedingt sei.* In dieser Annahme wurde LANGE noch durch die Beobachtung bestärkt, dass während der Blutdrucksteigerung die Herzcontractionen frequenter werden oder dass die Herzcontractionen wenigstens in den Fällen, in denen die Beschleunigung desselben keine erhebliche ist, energischer werden.

Ob aber bloss wegen der Beschleunigung und Verstärkung der Herzaction die Blutdrucksteigerung in Erscheinung tritt, will LANGE nicht entscheiden, indem er die Möglichkeit auch anderer Momente zulässt, seien es nun Contractionen der Gefässmuskulatur in Folge des durch die Ammoniumsalze auf sie ausgeübten Reizes oder vielleicht andere noch unbekannte nervöse Einflüsse, welche von den Centren des Rüchenmarkes ihren Ausgang nahmen.

Weiter hat LANGE Versuche auch über den Einfluss der Ammoniumsalze auf die Respiration und zwar an Katzen mit dem MAREY'schen Cardiographen ausgeführt und folgende Resultate gewonnen:

1. Die Ammoniumsalze erzeugen, in Dosen von 0,1—0,2 gr. in's Blut injicirt, zunächst einen kurzdauernden Respirationsstillstand, dem alsbald eine enorme Beschleunigung der Athmungsfrequenz folgt, welche nach mehreren Minuten der ursprünglichen wieder annähernd gleich wird,



2. Nach Injection von Dosen, welche zugleich Convulsionen hervorrufen, nimmt auch das Zwerchfell an den Muskelkrämpfen Theil. Während der Dauer der Muskelkrämpfe ist die Athmung entweder vollständig aufgehoben oder nur auf einzelne sehr kurze Zwerchfellbewegungen beschränkt. Sobald die Krämpfe nachlassen, kommen die Athembewegungen wieder zum Vorschein, welche eine stark herabgesetzte Frequenz zeigen; letztere nimmt entweder bis zum Tode stetig ab oder die Respiration wird nach einiger Zeit wieder gleichmässig und beschleunigt sich von Neuem. Die Athembewegungen zeigen dabei einen vorherrschend abdominalen Typus.

3. Bei Thieren, welchen nach Injection der Ammoniumsalze die Vagi durchschnitten werden, tritt nicht mehr wie gewöhnlich nach Durchtrennung der Vagi die Verlangsamung der Athmungsfrequenz, sondern im Gegentheile eine starke fast bis zum Tode des Thieres andauernde Beschleunigung ein.

Wird dagegen das Ammoniumsalz erst nach der Durchtrennung der Vagi injicirt, so macht die durch die letztere bedingte Verlangsamung zunächst nur auf wenige Secunden einer starken Beschleunigung Platz, welcher aber nie ein Respirationsstillstand wie bei dem unversehrten Thiere vorausgeht. Nach längerer Zeit tritt aber auch hier allmälig eine andauernde starke Beschleunigung der Athmungsfrequenz auf, wie sie bei Thieren mit intacten Vagi nach wiederholten Injectionen von Ammoniumsalzen meist beobachtet wird.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Ammoniumsalze einen höchst intensiven Reiz auf die Centra der Respiration ausüben, der sogar den Wegfall der beim normalen Thiere durch den Vagus centripetal geleiteten Inspirationsimpulse zu ersetzen im Stande ist.

Bei Versuchsthieren mit unversehrten Vagi müssen diese Inspirationsimpulse in den ersten Secunden nach der Injection eine starke Steigerung erfahren. Da die Ammoniumsalze stets in die Jugularvene injicirt worden waren, so kamen sie mit den Vagusendigungen in der Lunge in Berührung, bevor sie durch den grossen Kreislauf zu den Respirationscentren gelangen konnten. Die Reizung der Vagusenden musste einen ähnlichen Effect haben, wie die Reizung des centralen Vagusstumpfes, nämlich den Stillstand in der Inspirationsstellung.

Die nach Injection von Ammoniumsalzen eintretenden Krämpfe wurden näher von ROSENSTEIN (1) studirt. Dieselben erscheinen bei

(1) Archiv f. pathologische Anatomie, Bd. LVI.

Fröschen schon nach subcutaner Injection von 0,025 gr. kohlensauren Ammoniums, bei Kaninchen nach Injection von 0,8—1,5 gr. Die Krämpfe haben einen epileptiformen Charakter und verschwinden nach Abtrennung des Gehirnes von dem Rückenmarke.

KUNKEL (1) führt in seinem Buche an, dass die Ammoniumsalze tetanische Krämpfe und zwar durch die Wirkung auf das Rückenmark hervorrufen, weil die Krämpfe auch nach Durchtrennung des Halsmarkes (bei künstlicher Lungenventilation) auftreten.

Dies war im Kurzen der Stand der Frage, als ich meine Experimente begonnen hatte.

Die mitzutheilenden Versuche haben gelehrt, dass nach intravenösen Injectionen von Ammoniumchlorid ein mässiges von Pulsbeschleunigung begleitetes Sinken des Blutdruckes eintrat, welches bald von einer Blutdrucksteigerung gefolgt wird. Sobald aber der Blutdruck sein Maximum erreichte oder sich demselben näherte, wurden die Pulswellen höher und seltener. Die Pulsacceleration kann auch noch im aufsteigenden Theile der Blutdruckscurve, also noch zur Zeit des Blutdruckanstieges kenntlich sein.

Die geschilderte Wirkung ist nach Injectionen von mässigen, nicht tödtlichen Gaben eine vorübergehende, denn nach einigen Minuten bieten Blutdruck und Pulsfrequenz ein normales Verhalten (Fig. I. Die Acceleration des Pulses war in diesem Falle nur schwach ausgesprochen).

Die folgenden Versuche sollen das Gesagte näher darlegen.

Versuch I.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von Ammoniumchlorid in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	15		132		Die procentualen Angaben beziehen sich hier und in allen folgenden Versuchen auf die Blutdrucks- und Pulsfrequenzhöhe vor der betreffenden Injection.
Injection von 0,3 gr. Chlorid. . . .	23 dann 7 1/2 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 53 % Verlangsamung um 50 %	114 dann 176	Erniedrigung um 14 % Steigerung um 33 %	Nach wiederholten Injectionen von 0,6 gr. ist der Hund zu Grunde gegangen.

(1) KUNKEL : Handbuch der Toxikologie, 1899.

In diesem Versuche trat nach Injection von 0,3 gr. Ammoniumchlorid eine vorübergehende Blutdruckerniedrigung begleitet von einer Pulsbeschleunigung auf, welche rasch einer Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung Platz machte.

Bei der Section wurde die Lunge sowie die Leber sehr stark hyperämisch gefunden.

Versuch II.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		110		
Injection von 2 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 18 %	78	Erniedrigung um 20 %	Blutdruckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 10 Secunden.
	dann 18 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 18 %	dann 140	Steigerung um 27 %	
Vor der Injection.	24		106		
Injection von 2 c.c. Chlorid	20	Verlangsamung um 17 %	76	Erniedrigung um 28 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 12 %	126	Steigerung um 19 %	
					Nach darauffolgender Injection von 4 c.c. Chlorid verendete das Thier.

In diesem Versuche hatten die ersten zwei Injectionen von je 2 c.c. Chlorid eine etwa 10 Secunden dauernde Blutdruckerniedrigung zur Folge, worauf sich der Druck wieder bedeutend gesteigert hat. Das Verhalten des Pulses war nach der ersten Injection dasselbe wie in dem Versuche I: Beschleunigung während des Sinkens, Verlangsamung während des Steigens des Blutdruckes; nach der zweiten Injection war der Puls während des Sinkens sowie während des Steigens des Blutdruckes verlangsamt; die Beschleunigung stellte sich nicht ein.

Bei der Section wurde eine beträchtliche Hyperämie der inneren Organe constatirt.

Versuch III.

Hund von 5750 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		128		
Injection von 2 c.c. Chlorid		keine Veränderung		keine Veränderung	Bei der Injection gelangte nichts in die Vene.
Vor der Injection.	26		138		
Injection von 2 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 15 %	90	Erniedrigung um 35 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 19 %	224	Steigerung um 61 %	
Vor der Injection.	29		128		
Injection von 4 c.c. Chlorid	30	Beschleunigung um 3 %	104	Erniedrigung um 18 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23	Verlangsamung um 20 %	214	Steigerung um 67 %	

Nach Injection von Ammoniumchlorid trat zuerst eine Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung von kurzer Dauer ein, worauf Drucksteigerung und Pulsverlangsamung folgte.

Sectionsbefund : Leber, Lunge und Darm hyperämisch, Niere und Milz anämisch, das Herz dilatirt.

Versuch IV.

Hund von 4000 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 26 %-iger Ammoniumsulfatlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		138		
Injection von 2 c.c. Sulfat	19	Beschleunigung um 12 %	102	Erniedrigung um 26 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 8 Secunden.
	20	Beschleunigung um 17 %	210	Steigerung um 52 %	
	9 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 47 %	186	Steigerung um 34 %	
Vor der Injection.	14		134		
Injection von 3 c.c. Sulfat	20	Beschleunigung um 43 %	100	Erniedrigung um 25 %	Blutdruckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23	Beschleunigung um 64 %	186	Steigerung um 38 %	
	13 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 7 %	254	Steigerung um 89 %	
					Nach Injection von weiteren 5 c.c. verendete der Hund.

Nach beiden Injectionen von Ammoniumsulfatlösung zeigte sich zuerst eine kurz dauernde Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung, darauf eine Drucksteigerung und Pulsverlangsamung.

Sectionsbefund wie früher.

Versuch V.

Hund von 7050 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 30 %-iger Ammoniumnitratlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		118		
Injection von 2 c.c. Nitrat	20		90	Erniedrigung um 23 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21	Beschleunigung um 5 %	160	Steigerung um 35 %	
	10 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 50 %	172	Steigerung um 46 %	
Injection v. Atropin	29		246		
Vor der Injection.	28		216		
Injection von 5 c.c. Nitrat	28		150	Erniedrigung um 30 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 15 Secunden.
	33	Beschleunigung um 18 %	254	Steigerung um 17 %	Nach Injection von weiteren 5 c.c. ging das Thier zu Grunde.

Nach Injection von 30 %-iger Ammoniumnitratlösung erschien zuerst eine kurz dauernde Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung, worauf Pulsverlangsamung und Drucksteigerung folgte. Nach Injection von Atropin und dem Nitrate trat keine Pulsverlangsamung ein, das Verhalten des Blutdruckes, war ungefähr dasselbe, wie ohne Atropinisirung.

Sectionsbefund wie früher.

Was die Grösse der Dosen betrifft, so wurden zu den ersten Injectionen stets 2 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung verwendet, was 0,4 gr. festen Materie entspricht. Die darauffolgenden Dosen waren stets grösser.

Aus den eben angeführten sowie aus den weiter folgenden Versuchen erhellt, dass die Einwirkung von Ammoniumsalzen auf den Blutdruck sehr complicirt ist, denn die Ammoniumsalze rufen eine ganze Reihe von Veränderungen hervor. Diese complicirte Wirkung ist um so merkwürdiger, als sie durch einen Stoff von sehr einfacher chemischer Constitution hervorgerufen wird. Es ist gewiss bemerkenswert, das eine anorganische

Materie von sehr einfacher Zusammensetzung eine ganze Reihe von Veränderungen bewirkt, wie Blutdruckerniedrigung, Pulsbeschleunigung, Drucksteigerung und Pulsverlangsamung begleitet von hohen Wellen. Diese Wirkung ist von ziemlich kurzer Dauer : etwa nach einer Viertelstunde kompensiren sich alle Veränderungen. Die Injectionen können wiederholt werden, in unseren Versuchen wurden dieselben höchstens fünfmal wiederholt.

Das Druckmaximum, welches durch die Injectionen erreicht worden ist, schwankte zwischen 106 bis 280 mm. Hg., percentuell zwischen 6—89 %.

Die Druckminima bewegten sich dagegen zwischen 90 bis 216 mm. Hg., percentuell zwischen 14—33 %.

Die an dem absteigenden Curvenschenkel beobachtete Pulsbeschleunigung variirte zwischen 3 bis 64 %, einmal hat sie sich überhaupt nicht gezeigt, gewöhnlich war sie unbedeutend, 6 mal schwankte sie zwischen 18—64 %.

Die Pulsverlangsamung zur Zeit des höher gewordenen Blutdruckes schwankte zwischen 7 bis 50 %; dabei wurden hohe Wellen beobachtet. Einmal blieb die Pulsverlangsamung aus, nach wiederholten Injectionen wurde sie geringer.

Ein Überblick dieser sowie der in der Folge zu erwähnenden Versuche lehrt somit, dass die Ammoniumsalze und zwar das Chlorid, Sulfat und Nitrat (in Dosen von 0,4 gr. bis 1 gr. beim Chlorid, 0,5 bis 1,3 gr. beim Sulfat, 0,6 bis 1,5 gr. beim Nitrat) intravenös injicirt zuerst eine etwa 10 Secunden dauernde Blutdruckerniedrigung mit Pulsbeschleunigung hervorrufen, worauf eine länger dauernde Blutdrucksteigerung eintritt, zu welcher sich Pulsverlangsamung hinzugesellt.

Werden grössere, tödliche Dosen injicirt, dann treten folgende Veränderungen ein :

Versuch VI.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

Vor der Injection : Anzahl der Pulse 22, Blutdruck 110 mm.

Injection von 15 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung.

Der Blutdruck fällt rasch bis zur Abscisse und die Herzpulse nehmen an Zahl ab. Als der Blutdruck sich der Abscisse zu nähern begann, wurden die Pulse schwach, bis das Herz das Quecksilber nicht mehr zu bewegen vermochte und durch Palpation der Herzgegend kein Puls zu constatiren war. Bei der gleich darauf ausgeführten Section war das Herz dilatirt und führte ganz schwache, unregelmässige Contractionen aus.

Dieselbe Wirkung äussern die tödtlichen Gaben auch dann, wenn die



Vagi durchgeschnitten, das Halsmark durchtrennt oder das ganze Rückenmark entfernt worden ist. Ich halte es nicht für nothwendig, diese Erfahrungen mit Protocollen zu belegen.

Auch nach wiederholten Injectionen schwacher Dosen zeigen sich die eben erwähnten mortalen Curven, insbesondere tritt oft jene Pulsverlangsamung während des Druckabfalles auf, ohne dass das Thier zu Grunde gehen müsste; erst die nächstfolgende Injection wirkt dann tödtend. Aus diesem Umstande ist zu ersehen, dass bei Beurtheilung der Wirkung der Ammoniumsalze auf den Blutkreislauf hauptsächlich die ersten Injectionen in Betracht kommen können.

Der weitere Zweck meiner Versuche war die Beantwortung der Frage, wodurch die bei erhöhtem Blutdrucke auftretende und von hohen Wellen begleitete Pulsretardation bewirkt wird.

Versuch VII.

Erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		28		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	32	Beschleunigung um 88 %	158	Steigerung um 464 %	
Vor der Injection.	18		64		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	27	Beschleunigung um 50 %	274	Steigerung um 328 %	
Vor der Injection.	21		150		
Injection von 4 c.c. Chlorid. . . .	32	Beschleunigung um 52 %	330	Steigerung um 120 %	
					Nach Injection von weiteren 10 c.c. Chlorid ging der Hund zu Grunde.

Nach Durchtrennung der Vagi hatte jede Injection von Ammoniumchlorid bedeutende Pulsbeschleunigung sowie Drucksteigerung zur Folge; die Verlangsamung des Pulses blieb aus. Auch die Depression des Blutdruckes trat nicht ein.

Bei der Section wurden Leber, Gedärme, Nieren, Lungen beträchtlicher, die Milz weniger hyperämisch vorgefunden.

Versuch VIII.

Hund von 5700 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		132		
Injection von 2 c.c. Chlorid	28	Beschleunigung um 4 %	110	Erniedrigung um 17 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	29	Beschleunigung um 7 %	232	Steigerung um 76 %	
Vor der Injection.	23		132		
Injection von 2 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 13 %	124	Erniedrigung um 6 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 10 Secunden.
	29	Beschleunigung um 26 %	204	Steigerung um 54 %	Nach weiteren Injectionen von 2, dann 4 c.c. Chlorid zeigte sich keine charakteristische Veränderung, nach Injection von weiteren 6 c.c. ging der Hund zu Grunde.

In diesem Versuche trat nach Durchtrennung der Vagi und nach jeder Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung auf; die Pulsbeschleunigung war anhaltend, während der Blutdruck sich nach 10 Secunden steigerte, die Pulsverlangsamung erschien auch diesesmal nicht.

Versuch IX.

Hund von 6800 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	24		80		
Injection von 2 c.c. Chlorid	23	Verlangsamung um 4 %	106	Steigerung um 25 %	
Vor der Injection.	23		106		
Injection von 4 c.c. Chlorid	19	Verlangsamung um 17 %	80	Erniedrigung um 19 %	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 10 Secunden.
	24	Beschleunigung um 4 %	194	Steigerung um 83 %	
Vor der Injection.	22		156		
Injection von 5 c.c. Chlorid	31	Beschleunigung um 29 %	280	Steigerung um 79 %	
Vor der Injection.					
Injection von 5 c.c. Chlorid	Puls unzählbar wegen Undeutlichkeit.			mässige Steigerung	Nach weiterer Injection von 10 c.c. verendete das Thier.

Nach der ersten Injection von Ammoniumchlorid blieb die Depression aus und es erschien Pulsverlangsamung und Drucksteigerung, nach der zweiten trat eine kurz dauernde Pulsverlangsamung und Druckerniedrigung ein, welche einer Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung Platz machte. Die dritte Injection hatte Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung ohne vorausgegangene Depression zur Folge.

Sectionsbefund wie früher.

Versuch X.

Hund von 5750 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden (Vagi intact). Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		128		
Injection von 2 c.c. Chlorid . . .		keine Veränderung		keine Veränderung	Die Injection misslang.
Vor der Injection.	26		138		
Injection von 2 c.c. Chlorid . . .	30	Beschleunigung um 15 %	90	Erniedrigung um 35 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 19 %	224	Steigerung um 61 %	
Vor der Injection.	29		128		
Injection von 4 c.c. Chlorid . . .	30	Beschleunigung um 3 %	104	Erniedrigung um 18 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	23 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 20 %	214	Steigerung um 67 %	
Vor der Injection.	21		160		
Injection von 4 c.c. Chlorid . . .	30	Beschleunigung um 43 %	106	Erniedrigung um 33 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden; der Hund wurde von Krämpfen ergriffen.
	18 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 14 %	226	Steigerung um 41 %	
Vor der Durchtrennung	7		176		
Durchtrennung der Vagi	Puls unzählbar		206		
Vor der Injection.	32		190		
Injection von 4 c.c. Chlorid . . .	30	Verlangsamung um 6 %	166	Erniedrigung um 12 %	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 10 Minuten.
	36	Beschleunigung um 12 %	260	Steigerung um 36 %	
Vor der Injection.	31		228		
Injection von 5 c.c. Chlorid . . .	30	Verlangsamung um 3 %	206	Erniedrigung um 9 %	Der Hund starb nach einer weiteren Injection.

Vor der Durchtrennung der Vagi trat in diesem Versuche nach jeder Injection zuerst eine rasch vorübergehende Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung ein, darauf folgte eine Steigerung des Blutdruckes und Verlangsamung des Pulses. Nach Durchtrennung der Vagi blieb die Verlangsamung der Pulse in der Phase des hohen Blutdruckes aus. Während der Depression war keine Acceleration der Pulse wahrzunehmen. Nach der vorletzten Injection treten schon prämortale Erscheinungen auf, langewährende Depression mit Pulsretardation.

Bei der Section war die Leber enorm geschwollen, beim Durchschneiden derselben strömt Blut heraus; einen ähnlichen Befund wiesen auch die Lungen auf.

Aus den eben angeführten Versuchen (VII—X) geht hervor, dass nach Durchtrennung der Vagi die Pulsverlangsamung mit hohen Pulswellen, welche den hohen Blutdruck begleitet, nicht eingetreten ist. Es ist demnach zweifellos, dass jene Pulsretardation durch Reizung der Centra des Herzvagus hervorgerufen wird.

Auch in den später anzufürenden Versuchen, bei denen das verlängerte Mark durchgeschnitten und somit zugleich der Vagus zerstört wurde, trat die Pulsverlangsamung — eine Injection ausgenommen — nicht ein und in diesem Falle waren die Pulswellen sehr klein.

Dass die Pulsverlangsamung durch Wirkung des Herzvagus hervorgerufen wird, dafür sprechen nicht nur die Versuche, in welchen die Vagi durchgeschnitten waren, sondern auch der Versuch V, in welchem nach der Atropinisirung ebenfalls keine Pulsverlangsamung erschienen ist.

Für die prämortale Pulsverlangsamung, welche während des Sinkens des Blutdruckes erscheint, gilt das Gesagte selbstverständlich nicht.

Die Blutdrucksteigerung erreichte die maximalen Höhen von 106—330 mm. Hg., was leicht begreiflich ist, wenn man erwägt, dass der gereizte Vagus den Blutdruck erniedrigt, hier aber nicht mehr wirken konnte.

Die Druckerniedrigung trat einigemal nicht ein und war, wenn sie eingetreten ist, kleiner als bei den Thieren mit unversehrten Vagi.

In den nachfolgenden Versuchen sollte sichergestellt werden, ob die anderen durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Veränderungen durch Einwirkung auf das centrale Nervensystem bedingt werden. Zu diesem Zwecke wurde das verlängerte Mark durchgeschnitten.

Versuch XI.

Erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung des verlängerten Markes. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.



VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	32		84		
Injection von 3 c.c. Chlorid	33	Beschleunigung um 3 %	70	Erniedrigung um 17 %	Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Sekunden.
	37	Beschleunigung um 15 %	130	Steigerung um 55 %	
Vor der Injection.	34		130		
Injection von 3 c.c. Chlorid	33	Verlangsamung um 3 %	100	Erniedrigung um 23 %	Der Druck fiel allmälig zur Abscisse herab und das Thier verendete.

Nach Durchtrennung des verlängerten Markes hatte die Injection von Ammoniumchlorid eine kurz dauernde Erniedrigung des Druckes zur Folge, welcher sich aber bald wieder über den Ausgangspunkt erhob. Der Puls war während des Sinkens sowie des Steigens des Blutdruckes beschleunigt.

Das Thier ging schon nach der zweiten Injection, unter Pulsverlangsamung und Abfall des Druckes zu Grunde.

Versuch XII.

Hund von 5000 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Verlängertes Mark intact.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	23		110		
Injection von 2 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 13 %	80	Erniedrigung um 27 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte 13 Secunden.
	16 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 30 %	126	Steigerung um 14 %	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	25		136		
Injection von 3 c.c. Chlorid	26	Beschleunigung um 4 %	80	Erniedrigung um 41 %	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 30 Secunden.
	32	Beschleunigung um 28 %	130	Steigerung um 4 %	Nach weiterer Injection von 4 c.c. starb das Thier.

Vor Durchtrennung des verlängerten Markes erschien nach Injection von Ammoniumchlorid eine kurz dauernde Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung, darauf

eine länger anhaltende Pulsverlangsamung und Drucksteigerung. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes wurden dieselben Veränderungen mit Ausnahme des Ausbleibens der Pulsverlangsamung (und bei erhöhtem Blutdruck) beobachtet. Die Drucksteigerung war schwächer, die Pulsbeschleunigung und Druckerniedrigung grösser.

Bei der Section wurde eine mässige Hypäramie der inneren Organe, Anämie der Nieren und vollkommene Durchtrennung des Markes constatirt.

Versuch XIII.

Kleiner Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Kopfmark intact.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruckveränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	30		14		
Injection v. 15 c.c. Chlorid	30	keine Veränderung	14	keine Veränderung	Diese Dosis war zu klein und darum wirkungslos.
Vor der Injection.	27		20		
Injection von 2 c.c. Chlorid	Puls- unzählbar sehr frequent			geringes Sinken, dann Ansteigen	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	27		28		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Verlangsamung um 7 %	36	Steigerung um 28 %	Nach Injection von weiteren 3 c.c. verendete das Thier.

Vor der Durchtrennung des verlängerten Markes trat nach Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsbeschleunigung und ein ganz unbedeutendes Sinken der Blutdrucksteigerung ein. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes hatte die Injection eine Pulsverlangsamung mit Blutdrucksteigerung zur Folge.

Bei der Section wurde eine geringe Hyperämie der inneren Organe, Anämie der Nieren und vollkommene Durchtrennung des Markes constatirt.

Versuch XIV.

Hund von 4400 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene. Oblongata intact.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in °/o	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in °/o	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		118		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	29	Beschleunigung um 7 °/o	62	Erniedrigung um 47 °/o	Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21	Verlangsamung um 22 °/o	172	Steigerung um 45 °/o	
Durchtrennung des verlängerten Markes.					
Vor der Injection.	Puls unzählbar		102		
Injection von 2 c.c. Chlorid. . . .	sehr schnell			mässiges Sinken, dann Steigen	
Vor der Injection.	42		80		
Injection von 3 c.c. Chlorid. . . .	40	Verlangsamung um 5 °/o	40	Erniedrigung um 50 °/o	Druckerniedrigung und Pulsverlangsamung dauerte etwa 40 Secunden.
	39	Verlangsamung um 7 °/o	80		

Vor der Durchtrennung des verlängerten Markes traten nach der Injection die schon bekannten Erscheinungen ein. Nach der Zerstörung der Oblongata trat in Folge der dadurch verursachten Vaguslähmung eine enorme Pulsbeschleunigung ein, welche durch die darauffolgende Injection keine weitere Acceleration mehr erfahren hatte. Die Depression und die ihr folgende Erhöhung des Blutdruckes machte sich aber geltend. Die zweite Injection nach der Oblongatadurchtrennung bewirkte Druckabfall mit nachfolgender Drucksteigerung, die Pulsfrequenz wurde aber geringer.

Die Section zeigte, dass die Oblongata vollkommen durchtrennt war.

Aus den Versuchen XI—XIV geht somit hervor, dass auch nach Durchtrennung des verlängerten Markes die Injection von Ammoniumchlorid eine Druckerniedrigung mit Pulsbeschleunigung hervorruft, worauf eine länger anhaltende Drucksteigerung ohne Vaguspulse folgt.

Die Pulsbeschleunigung betrug bei Thieren mit intactem Marke 5 bis 64 °/o, einmal war der Puls enorm beschleunigt und einmal blieb die Beschleunigung aus. Nach Durchtrennung des verlängerten Markes schwankte aber die Pulsbeschleunigung zwischen 3 bis 28 °/o, einmal war die Pulsfrequenz schon vor der Injection des Ammoniumchlorid in Folge der Markdurchschneidung sehr gross und einmal blieb die Beschleunigung aus.

Es ist somit ersichtlich, dass nach der Oblongatazerstörung die Injectionen eine geringere Pulsbeschleunigung hervorrufen.

Auch nach der Oblongatadurchtrennnng bewirken die Injectionen, dass der Blutdruck, welcher der Depression folgt, sich über die Höhe,

welche derselbe vor der Depression hatte, erhebt, aber diese Erhebung ist nicht so beträchtlich und nicht so häufig, wie wenn das Halsmark intakt ist.

Daraus ist zu schliessen, dass die Ammoniumsalze auf die vasoconstrictorischen Centra einwirken. Die Blutdrucksteigerung nach Injection von Ammoniumsalzen ist hauptsächlich durch Einwirkung derselben auf die vasoconstrictorischen Centra des verlängerten Markes bedingt.

Hervorgehoben muss noch werden, dass Thiere mit zerstörter Oblongata wiederholten Injectionen leichter erliegen, als Thiere mit intaktem Halsmarke.

Zur Beantwortung der Frage nach der Einwirkung der Ammoniumsalze auch auf die peripheren vasomotorischen Apparate, wurde das verlängerte Mark durchschnitten und sodann mit dem übrigen Rückenmarke ausgebohrt. Bei Zerstörung des Rückenmarkes wurde die Methode von SPINA(1) benützt. Dieselbe beruht darauf, dass durch intraarterielle Injection einer warmen physiologischen Lösung dafür gesorgt wird, dass der Blutdruck nicht auf jenen niedrigen Stand absinkt, bei welchem der Kreislauf nicht mehr möglich ist. Diese Methode hat sich im hiesigen Institute bei Versuchen über Substanzen, welche durch ihre Einwirkung auf periphere vasoçonstrictorische Apparate den Blutdruck erhöhen, schon wiederholt bewährt. Aus den nachfolgenden Versuchen wird hervorgehen, dass dieselbe auch zum Studium von Stoffen, welche den Blutdruck herabsetzen, geeignet ist.

Versuch XV.

Grosser Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymographen verbunden. Ausbohrung des ganzen Hals- und Rückenmarkes. Injection von 100 c.c. physiologischer Lösung. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

(1) A. SPINA : *Eine Methode, an gehirn- und rückenmarklosen Thieren zu experimentieren.* PFLÜGER's Archiv, Bd. 76.



VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		32		
Injection von 2 c.c. Chlorid	22		24	Erniedrigung um 25 %	
	23	Beschleunigung um 4 %	30	Erniedrigung um 6 %	
Vor der Injection.	23		30		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Beschleunigung um 8 %	16	Erniedrigung um 47 %	
	27	Beschleunigung um 17 %	38	Steigerung um 26 %	
Vor der Injection.	25		26		
Injection von 5 c.c. Chlorid	24	Verlangsamung um 4 %	20	Erniedrigung um 25 %	
	29	Beschleunigung um 16 %	26	Steigerung um 138 %	

Bei der Section wurden die inneren Organe hyperämisch vorgefunden.

Der Blutdruck steigerte sich nur einmal auf eine unbedeutende Maximalhöhe von 38 mm. Hg. und zweimal erschien überhaupt keine Steigerung. Der Einfluss der Ammoniumsalze auf periphere vasoconstrictorische Apparate kann somit als gering angesehen werden.

Um festzustellen, woher die während des Sinkens und im Beginne des Blutdruckanstieges eintretende Pulsbeschleunigung ihren Ausgang nimmt, wurden beiderseits die Ganglia stellata exstirpirt.

Es wurde schon mitgetheilt, dass nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes der Puls durch die Injectionen, wenn auch im geringen Grade, beschleunigt wird. In diesen Versuchen waren die Accelerantes-centra zerstört, aber die peripheren Vagusapparate intakt. Darum schien es mir nothwendig zu untersuchen, ob nicht die Pulsbeschleunigung, vielleicht jene stärkeren Accelerationen, centralen Ursprungs sind. Die Versuche lehrten, dass nach completer Zerstörung der Ganglia stellata im besten Falle nur eine unbedeutende Pulsbeschleunigung durch die Injectionen zu erzielen ist. Es folgt dies aus den nachstehenden Protokollen.

Versuch XVI.

Hund von 8300 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Beiderseitige Extirpation der Ganglia stellata. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	26		44	.	
Injection von 2 c.c. Chlorid	21	Verlangsamung um 10 %	28	Erniedrigung um 36 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	21		78	Steigerung um 77 %	Nach der weiteren Injection von 3 c.c. verendete das Thier

Nach beiderseitiger Extirpation der Ganglia stellata trat nach Injection von Ammoniumchlorid eine Pulsverlangsamung und ausserdem eine kurzdauernde Druckerniedrigung ein, darauf folgte aber eine beträchtliche Drucksteigerung. Eine Pulsbeschleunigung kam nicht zu Stande.

Bei der Section wurden Ansae Vieussenii zerschnitten, sonst beiderseits unbedeutende Reste von den Ganglia stellata vorgefunden.

Versuch XVII.

Hund von 1500 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Exstirpation der Ganglia stellata. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		62		
Injection von 3 c.c. Chlorid	25	Beschleunigung um 12 %	48	Erdiedrigung um 22 %	Die Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung dauerte etwa 12 Sec.
	10 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 48 %	188	Steigerung um 203 %	
Vor der Injection.	27		148		
	22	Verlangsamung um 18 %	62	Erniedrigung um 58 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Secunden; der Hund urinirte stark.
	11 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 59 %	154	Steigerung um 4 %	
Vor der Injection.	24		168		
Injection von 3 c.c. Chlorid	23	Verlangsamung um 4 %	86	Erniedrigung um 48 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 20 Sec.; Krämpfe.
	7 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 71 %	240	Steigerung um 42 %	
Vor der Injection.	13		146	.	
Injection von 5 c.c. Chlorid	7 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 46 %	90	Erniedrigung um 38 %	Die Druckerniedrigung dauerte lange.
	14	Beschleunigung um 7 %	170	Steigerung um 16 %	Nach Injection von weiteren 5 c.c. starb das Thier.

Nach der beiderseitigen Exstirpation der Ganglia stellata hatte jede Injection eine Pulsverlangsamung zur Folge, der Blutdruck sank zuerst vorübergehend, und stieg wieder an. Nur zweimal ist eine kleinere Pulsbeschleunigung erschienen.

Bei der Section wurde vollkommene Exstirpation beider Ganglia stellata und Hyperämie der Bauchorgane constatirt.

Wie aus diesen Versuchen (XVI—XVII) ersichlich, trat nach beiderseitiger Exstirpation der Ganglia stellata und nach Injection von Ammoniumchlorid nahezu keine Pulsbeschleunigung ein, woraus geschlossen werden kann, dass die Ammoniumsalze auf den Nervus accelerans einwirken. Er ist aber nicht anzunehmen, dass die Pulsbeschleunigung nur durch Reizung der Nervi accelerantes hervorgerufen wird, denn die Beschleunigung ist doch zweimal zum Vorschein gekommen. Ausserdem ist beobachtet worden, dass die Beschleunigung auch nach Durchschneidung der Med. oblongata oder nach Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes und nach Atropinisirung eintreten kann. Man kann somit nur behaupten, dass jene intensiveren Pulsbechleunigungen unter Mitwirkung der Nervi accelerantes hervorgerufen werden Die Acceleration des Pulses ist aber ausserdem als eine Folge irgend einer peripheren Einwirkung auf das Herz anzusehen. Ob hier vielleicht eine Einwirkung auf einen peripheren Apparat der Nervi accelerantes in Frage kommt, kann nicht behauptet werden, denn die Existenz eines solchen Apparates ist bisher nicht nachgewiesen. Es liegt somit die Annahme näher, dass die Pulsbeschleunigung durch direkte Einwirkung auf den Herzmuskel oder die intracardialen Centra bedingt wird. Auf diese Supposition werde ich noch zurückkommen.

Versuch XVIII.

Hund von 5700 gr. Gewicht. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Unter die Brustaorta wurde ein Schnur eingeführt. Durchtrennung der Vagi. Injection von 20 %-iger Ammoniumchloridlösung.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in %	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in %	ANMERKUNG
Compression der Aorta					
Vor der Injection.	29		140		Diese Druckhöhe blieb eine längere Zeit hindurch constant.
Injection von 2 c.c. Chlorid	31	Beschleunigung um 7 %	124	Erniedrigung um 11 %	Die Druckerniedrigung dauerte etwa 12 Secunden.
	35	Beschleunigung um 21 %	180	Steigerung um 28 %	Hierauf wurde die Compression aufgehoben.

Nach Unterbindung der Aorta hatte die Injection von Ammoniumchlorid eine Erniedrigung, dann eine Steigerung des Blutdruckes zur Folge; die Pulsretardation trat nicht ein, weil die Vagi durchgeschnitten waren. Die Depression wird somit durch die Aortaligatur nicht verhindert.

Der Blutdruck nach der Depression ist höher als vor derselben.

Die Ammoniumsalze bewirken somit auch nach Ligatur der Brustaorta den Abfall des Blutdruckes. Aus dieser Beobachtung könnte geschlossen werden, dass eine Dilatation der Gefässe für die Bauchorgane nicht die Ursache der Druckerniedrigung abgeben kann. Die Methode, die Brustaorta zu compromiren, um das Splanchnicusgebiet auszuschalten, wurde schon von HEIDENHAIN und GRÜTZNER (1) angewendet.

Aber gegen die Annahme, dass durch diese Methode das Splanchnicusgebiet vollständig aus dem Kreislaufe ausgeschaltet wird, kann ein Einwand erhoben werden. Dr VELICH führt im hiesigen Institute Versuche aus über die Leistungsfähigkeit von Gefässanostomosen zwischen dem Splanchnicusgebiete und dem der Wirbelsäule und ihrem Inhalte angehörenden Gefässsystem. Die Versuche, welche demnächst publicirt werden, legen eine ausgiebige Communication zwischen den beiden Körpergebieten dar. Ich habe diesem Einwande entsprechend, die Untersuchungsmethode geändert, wenngleich die Wahrscheinlichkeit, dass die Blutdruckserniedrigung nach der Injection durch jene Anostomosen vermittelt werden sollte, eine sehr geringe ist.

Die Ursache der Blutdrucksenkung konnte aber auch noch in einer Dilatation der Blutgefässe der oberen Körperhälfte beruhen. Es wurde darum der Blutausfluss aus der Vena jugularis nach Unterbindung der Aorta und nach Injection der Ammoniumsalze beobachtet. Der Ausfluss war im Stadium der Druckerniedrigung derselbe wie vorher.

Ferner wurde der Ausfluss des venösen Blutes aus der Vena renalis während der Blutdrucksenkung beobachtet. Hier das Protocoll:

Versuch XIX.

Hund von 1200 gr. Gewicht. Injection von 3 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi. In die Renalvene eine Canule zum Zählen der Bluttropfen eingeführt. Das aus der Vene tropfende Blut wies eine respiratorische mässige Ausflussbeschleunigung auf.

Nach Injection von 5 c.c. 20 °/o-iger Ammoniumchloridlösung wurde eine Erniedrigung, sodann eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet. Im Laufe des Druckabfalls zeigte sich keine Beschleunigung des Blutausflusses aus der Canüle.

Es ist also die Blutdruckerniedrigung durch Dilatation von Gefässen der Bauchorgane nicht bedingt.

(1) PFLUGER's Archiv, 16, 1877.

Es wurde bis jetzt beobachtet, dass die Blutdruckerniedrigung nach Durchtrennung des verlängerten Markes, nach Zerstörung des ganzen Rückenmarkes sowie nach Unterbindung der Brustaorta eintritt, es wurde ferner constatirt, dass aus den Bauch- und Halsvenen im Stadium des Drucksinkens keine grössere Blutmenge ausfliesst, dass also die Bauchgefässe und die Gefässe des Kopfes und Halses jenes Sinken des Blutdruckes nicht verursachen. Es bleibt demnach keine andere Erklärung übrig als, *dass es sich bei der Druckdepression um die Einwirkung auf den Herzmuskel oder auf die intracardialen Centra, also auf das Herz selbst handelt, welches in seiner Thätigkeit nachlassend jenes Sinken des Blutdruckes hervorruft.*

Um diesen Satz noch bestimmter erweisen zu können, wurden noch einige Versuche ausgeführt, in welchen das Gebiet des Splanchnicus ganz ausgeschaltet wurde. Ich habe schon früher mitgetheilt, dass die Unterbindung der Brustaorta die Depression des Blutdruckes nicht verhindert, habe aber zugleich bemerkt, dass der Druckabfall dennoch durch Erweiterung der Bauchgefässe vermittelt sein könnte, weil möglicherweise noch Anastomosen zwischen den Gefässen der oberen Körpertheile und denen der Bauchorgane existiren könnten. Wenn gleich die Annahme, dass sich die Bauchgefässe unter den angeführten Versuchsbedingungen erweitern könnten, kaum zu Recht bestehen dürfte, so habe ich doch der Sicherheit wegen jene Supposition in Rechnung gezogen und nach der Methode Spina's weiter experimentirt. Bei dieser Methode handelt es sich darum die Einwirkung der Bauchgefässe gänzlich zu eliminiren.

In einer Reihe von Experimenten wurden alle Bauchorgane nach vollzogener Laparotomie fest unterbunden, sodass sie aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren. Die Operation wurde bei möglichst geringem Blutverluste ausgeführt. Nachdem die Bauchwand in ihrer ganzen Länge in der Mittellinie durchtrennt worden war, wurden die Flanken zwischen zwei Nähten durchschnitten, hierauf die Leber sammt der Cava ascendens und dem Oesophagus unmittelbar unter dem Diaphragma und hierauf die in die Leber eintretenden Gefässe und Ductus ligirt. Hierauf wurde der Magen, der Darm, die Milz und das Pankreas in einem Tempo en masse, dann jede der Nieren für sich und darauf die Beckenorgane abermals en masse fest umschnürt. Der Blutdruck ist bei solchen Thieren schon wegen der Ligatur der Cava und der anderen Eingriffe wegen ein niedriger und die Herzarbeit eine schwache. Injicirt man aber, sobald der Blutdruck während der Operation etwa auf 60 mm. Hg. gesunken ist, intraarteriel etwa 230 c.c. einer warmen physiologischen Kochsalzlösung, so wird der Blutdruck höher und die Herzaction eine stärkere. Die letztere Injection

wurde durch die Arterie ausgeführt, mittelst welcher der Blutdruck geschrieben wurde, nachdem ich dieselbe gegen das Manometer abgeschlossen hatte. Selbstverständlich muss das System mit der warmen Lösung zuvor gefüllt werden.

In einer anderen Reihe von Versuchen wurde einen Schritt weiter gegangen. Es wurde die Aorta, Cava und der Oesophagus unmittelbar, unter dem Diaphragma — zumeist in einem Tempò fest unterbunden, dann wie früher vorgegangen und die intraarterielle Injection ausgeführt. In diesen Versuchen war somit zum Unterschiede von den früheren die Bauchaorta unterbunden. Dass die Ligirung derselben correct ausgeführt worden ist, davon überzeugt man sich durch Eröffnung der Arteria cruralis. Für diesen Versuch sind kleinere Hunde besser geignet.

Da auch diese Versuche von Erfolg begleitet waren, wurde noch eine vollständige Eventration ausgeführt. Auchdies ist gelungen. Die Aorta, Cava und der Oesophagus und die übrigen Bauchorgane wurden wie früher en masse umschnürt. Hierauf wurde die Leber in einer Entfermung von etwa 1 c.c. von der Ligatur, damit diese nicht abgleiten könne, in ihrer ganzen Ausdehnung der Quere nach durchtrennt, hierauf das Thier ausgeweidet und der Bauch mit Badeschwämmen ausgefüllt. Es ist zweckmässig die Schwämme gegen die Wirbelsäule stark anzudrüken, um die Blutung aus den von der Wirbelsäule herkommenden, Gefässanastomosen zu verhindern. Es ist zweckmässig alle genannten Eingriffe unter Controle des Blutdruckes auszuführen, damit man einen starken Abfall des Blutdruckes durch die intraarterielle Injection verhindern kann.

Es ist nicht zu bezweifeln, dass durch die geschilderten Operationen die Kreislaufverhältnisse erhebliche Veränderungen erleiden müssen und dass möglicherweise auch das Blut in seiner chemischen Constitution durch die Ausschaltung der Bauchdrüsen nicht unverändert bleiben wird. Zum Studium manchen Details werden somit derlei Thiere kaum zu verwenden sein, auch ich vermisste bei diesen Experimenten das Auftreten jener Pulsänderungen, welche ich bei Thieren mit intactem Splanchnicusgebiete beobachtet habè. In Bezug auf das Eintreten und Verschwinden der Depression des Blutdruckes aber hat sich, wie ich gleich zeigen werde, die geschilderte Methode bewährt.

Wurden den Thieren die Ammoniumsalze intravenös injicirt, so trat in allen Fällen das Absinken des Blutdruckes ein. Es kommt somit die Depression weder durch die Einwirkung auf die bulbären oder spinalen Centra des Splanchnicus noch auf die peripheren vasomotorischen Apparate seines Gebietes zu Stande. Beobachtet man gleichzeitig den Ausfluss aus einer Jugularis zur Zeit der Depression, so findet man, dass derselbe sich

gleich bleibt oder schwächer wird. Die Depression kommt demnach auch nicht durch eine Erweiterung der Gefässe in der oberen Körperpartie zu Stande. Dieselbe ist demgemäss nur durch Einwirkung der Ammoniumsalze auf das Herz zu erklären.

Bei der Beobachtung des aus der Jugularis ausfliessenden Blutes muss aber einer Cautele genügt werden. Jene Jugularis, in welche das Ammoniumsalz injicirt wird, muss mit einer herzwärts gerichteten Canüle versehen und kopfwärts über der Canüle definitiv ligirt werden. Es darf nicht mittelst Einstiches injicirt werden, da durch die Anlegung einer Pincette nach der Injection sich das Blut stauen und dadurch einen vermehrten Ausfluss aus der anderen Jugularis bedingen würde. Am zweckmässigten ist es für die Injection die Vena axillaris zu verwenden und die Injection langsam auszuführen.

Diese Versuche ergaben aber noch ein anderes Resultat. Es wurde früher mitgetheilt (Versuch XVIII), dass nach Ligirung der Aorta thoracica die Ammoniumsalze den Blutdruck erniedrigen, dass dieser aber bald darauf sich erhebt und höher wird als er vor der Depression war.

Schon dieser Versuch weist mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass die Erhöhung des Blutdruckes nicht nur durch Reizung der vasoconstrictorischen Centra für die Gefässe der Bauchorgane bedingt sein kann, denn durch die Unterbindung der Brustaorta sind ja die Bauchorgane aus dem Kreislaufe so gut wie ausgeschaltet. Aber, da auch hier vielleicht Anastomosen mit den Bauchgefässen im Spiele sein könnten und diese durch Ausschaltung des Splanchnicusgebietes ausser Thätigkeit gesetzt werden, war es wichtig, das Verhalten des Blutdruckes nach der Eventration zu constatiren. Es zeigte sich nun, dass in vielen Fällen der Blutdruck nach dem Eintreten der Depression nicht mehr ansteigt. Aber ich habe auch Fälle beobachtet, in denen der Druck sich nicht nur wieder erhoben hat, sondern noch über die Höhe, die er vor der Depression hatte, angestiegen ist. Der Anstieg des Blutes nach der Depression ist somit auch durch Reizung von vasoconstrictorischen Centren für andere Körpergebiete als die Bauchorgane bedingt. Allerdings steht die Reizung der vasoconstrictorischen Centra für die Bauchorgane bei der Wirkung der Ammoniumsalze im Vordergrunde, denn der Effect der Reizung der anderen Centren tritt nicht regelmässig ein und ist nicht so beträchtlich, wie wenn das Splanchnicusgebiet intact ist.

Zur Darlegung des Gesagten führe ich hier zwei Versuchsprotokolle an.

Versuch XX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi, Eventration und Injection

von 225 c.c. warmer physiologischer Kochsalzlösung durch die rechte Carotis. Die angeschnittene Schenkelarterie blutet nicht.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in °/o	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in °/o	ANMERKUNG
Vor der Injection.	24		152		
Injection von 2 c.c. einer 20 °/o-iger Lösung von Ammoniumchlorid in die Vena jugularis.	33	Beschleunigung um 37 °/o	86	Erniedrigung um 43 °/o	Der Blutdruck stieg nach der Depression nicht mehr an.

Die Depression ist nach der Eventration eingetreten, aber der gesunkene Blutdruck ist nicht mehr angestiegen.

Versuch XXI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Unterbindung aller Bauchorgane, Vena cava ascendens ist in die Ligatur einbezogen, Aorta aber frei. Injection von 225 c.c. warmer physiologischer Lösung durch die rechte Carotis.

VERSUCH	Pulzfrequenz in 6 Secunden	Pulsveränderung in °/o	Blutdruck in mm. Hg.	Blutdruck-veränderung in °/o	ANMERKUNG
Vor der Injection.	13 (hohe Wellen)		150		
Injection von 2 c.c. 20 °/o-iger Ammoniumchloridlösung in die V. jugularis.	19	Beschleunigung um 45 °/o	130	Erniedrigung um 13 °/o	
	20	Beschleunigung um 54 °/o	156	Anstieg um 4 °/o	
Vor der Injection.	17		106		
Injection von 2 c.c. 20 °/o-iger Ammoniumchloridlösung in die V. jugularis.	5 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 70 °/o	70	Erniedrigung um 30 °/o	
	13 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 23 °/o	160	Anstieg um 60 °/o	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	17 (kleine Wellen)		130		
	21	Beschleunigung um 23 °/o	92	Erniedrigung um 21 °/o	Der Druck stieg nicht mehr an.

Auch in diesem Versuche waren die Bauchorgane aus dem Kreislaufe ausgeschaltet. Die Depression trat ein und der Blutdruck wies nach derselben eine grössere Höhe auf, als vor derselben. Die früher geschilderte Beeinflussung des Pulses tritt in diesen Versuchen nicht mehr mit jener Regelmässigkeit auf, wie bei intacten Thieren.

Ist die Erfahrung, dass die Ammoniumsalze den Stillstand des Kreislaufes durch direkte Schädigung des Herzens herbeiführen, correct, dann ist zu erwarten, dass bei nicht curarisirten Thieren das Herz früher seine Arbeit einstellen wird, als die Muskulatur des Stammes oder die des Respirationsapparates. Das Erwartete ist auch, wie die nachfolgenden Versuche lehren, eingetreten.

Versuch XXII.

Meerschweinchen, Tracheotomie, künstliche Lungenventilation, Eröffnung des Brustkorbes und Injection von 0,1 gr. Ammoniumchlorid in die Jugularvene. Da diese Dosis keine Veränderung hervorrief, wurden weitere 0,2 gr. Ammoniumchlorid injicirt. Bald nach der Injection schlägt das Herz langsamer, das Pericardium reisst ein und das Herz bleibt in der Diastole stehen.

Kurz vor dem Stillstande des Herzens erschienen allgemeine tetanische Krämpfe des Stammes, der Extremitäten und der Respirationsorgane, welche noch nach gänzlichem Verschwinden der Herzaction fortdauerten. Das Zerreisen des Pericards war vielleicht durch Krämpfe, welche das Herz herausdrängten, bedingt. Im Krampfanfalle trat Errection mit Samenejaculation auf.

Bei der Section wurde die Leber stark hyperämisch vorgefunden.

Versuch XXIII.

Bei einem leicht mit Aether narcotisirtem, dann tracheotomirten und künstlich ventilirten Meerschweinschen wurde der Brustkorb eröffnet, das Pericardium entfernt und das Herz mit einer 20 %-igen Ammoniumchloridlösung betropft.

Es trat blos eine Herzretardation ein, worauf die Krämpfe auftraten. Das Herz pulsirte weiter.

Nach Injection einer halben Spritze von Ammoniumchloridlösung in die linke Herzkammer blieb das Herz in der Diastole stehen.

Bei der Section wurde die Leber stark hyperämisch vorgefunden.

Die directe Application des Ammoniumsalzes hat somit das Herz — der langsam verlaufenden Resorption wegen — nicht wesentlich geschädigt, erst die Injection in das Herz selbst hatte den Herzstillstand zur Folge. Der letzte Eingriff ist zwar einer directen Application nicht vollständig gleichzusetzen, da ja ein grosser Theil der injicirten Substanz in den Kreislauf gelangt. Aber diese Methode gewährt den Vortheil der Bequemlichkeit gegenüber den intravenösen Injectionen, da die Venen bei den Meerschweinchen wegen ihrer Zartheit die Injectionen erschweren.

Versuch XXIV.

Meerschweinchen, leicht mit Aether narcotisirt und künstlich ventilirt. Eröffnung der Brusthöhle. Hierauf wird das Pericardium entfernt und in die linke Herzkammer 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection arbeitete das Herz langsamer und blieb dann stehen, zugleich zeigten sich Krämpfe der Muskeln und der Respirationsorgane, welche noch einige Secunden nach dem Stehenbleiben des Herzens dauerten. Später, als an dem Thiere keine Zeichen von Leben zu bemerken waren, machte das Herz noch einige schwache Zuckungen.

Bei der Section wurde Hyperämie der inneren Organe, namentlich der Leber constatirt.

Versuch XXV.

Einem tracheotomirten und ventilirten Meerschweinchen wurde der Brustkorb eröffnet, das Pericardium entfernt und in die linke Herzkammer 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection blieb das Herz stehen, während einige Secunden dauernde Krämpfe aufgetreten sind, welche den Herzstillstand überdauert haben.

Bei der Section wurden die inneren Organe, insbesondere die Leber, hyperämisch vorgefunden.

Dass der mechanische, mit der intracardialen Injection verbundene Insult nicht die geschilderte Störung herbeiführt, davon habe ich mich durch Controlversuche mit physiologischer Kochsalzlösung überzeugt.

Die Versuche am entblössten Herzen der nicht curarisirten Meerschweinchen stimmen also mit den kymographischen an curarisirten Hunden gewonnenen Erfahrungen überein (Versuch VI). Der Kreislauf kam nach der tödtlichen Dose zum Stillstande wie bei den Meerschweinchen. Das Herz machte zwar noch während der Section einige schwache Contractionen, aber es vermochte schon vorher die Quecksilbersäule des Manometers nicht zu bewegen.

Aus diesen Versuchen (XXI—XXV) ist somit evident, dass die Ammoniumsalze in den venösen Blutkreislauf oder in die linke Herzkammer injicirt, die Herzaction derart schädigen, dass das Herz in der Diastole stehen bleibt. Es kann also nicht bezweifelt werden, dass die Ammoniumsalze Herzgifte sind. Es ist aber auch constatirt worden, dass in der Zeit, in welcher der Kreislauf stille stand, das musculomotorische System und die Respirationsmuskeln noch am Leben waren, denn die Krämpfe dauerten noch nach dem Stehenbleiben des Herzens. Es liegt hier eine analoge Beobachtung vor, wie sie ROSENTHAL (1) in Bezug auf das Antiarin gemacht hat, welcher gleichfalls den Tod des Herzens vor dem Aufhören der Athmung hervorruft. Demnach Stellen Ammoniumsalze ein Herzgift im engsten Sinne des Wortes vor.

Oben ist bemerkt worden, dass die Ammoniumzalze in tödtlichen Dosen die Herzaction auch bei Thieren schädigen denen die Vagi und

(1) Archiv von REICHERT und DU BOIS, 1865.



Accelerantes durchgeschnitten und das ganze Rückenmark zerstört worden ist. Unter Bezugnahme auf diesen Erfahrungen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass es sich auch in den eben angeführten Beobachtungen am entblössten Herzen um directe Einwirkung der Ammoniumsalze auf das Herz selbst handelt.

Die Wirkung der tödtenden Dosen ist somit mit Rücksicht auf die eben mitgetheilten Versuche sowie den Versuch VI so zu erklären, dass das Herz, in seiner Arbeit rasch erlahmt, seine Pulse bis zum Stillstande retardirt. Infolge dessen sinkt der Blutdruck bis zur Abscisse.

Ist die Dosis nicht tödtend, so wird das Herz schwächer beeinflusst und es tritt infolgedessen nur eine Druckerniedrigung und Pulsbeschleunigung auf. Man hat auch in diesen Fällen eine directe Einwirkung auf das Herz selbst vor sich, durch welche die Herzthätigkeit derart vermindert wird, dass der Blutdruck seine normale Höhe nicht behaupten kann. Die Beschleunigung des Pulses während und kurz nach der Depression ist aber eine complicirtere Erscheinung : Sie steht unter der Mitwirkung der Nervi accelerantes aber nur unter Mitwirkung derselben, denn die Beschleunigung zeigt sich allerdings im geringeren Grade auch nach Durchtrennung der Nervi accelerantes. Geht man aber von der Erfahrung aus, dass die Ammoniumsalze auf das Herz selbst einwirken, so ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Beschleunigung auch durch die directe Wirkung auf das Herz selbst bedingt sein kann, denn es gehört nicht zu den selteren Erscheinungen, dass das in seiner Thätigkeit beeinträchtigte Herz schneller, aber schwächer zu pulsiren anfängt. Ich weise nur auf die Wirkung von mechanischen Reizen auf das Herz hin, welche die Action desselben behindern, und den Blutdruck unter Acceleration des Pulses erniedrigen, weil die Systolen kleiner werden.

Auch die Versuche SVEHLA's über die Einwirkung des Thymussaftes leiten zu ähnlichen Erfahrungen. Das Herz wird durch den Thymussaft direct in seiner Thätigkeit geschädigt, der Blutdruck fällt und dabei beschleunigt das Herz seine Thätigkeit.

Nicht tödtliche Dosen wirken aber nur eine kurze Zeit. Die Salze zersetzen sich rasch, das Herz fängt an besser zu arbeiten, der Blutdruck steigt und erhebt sich bis über die Norm, wobei seltenere und hohe Blutwellen in Folge centraler Vagusreizung in Erscheinung treten.

Es wäre verlockend die Vagusreizung durch die Steigerung des Blutdruckes — wie es BIEDL und REINER(1) in Bezug auf die Wirkung

(1) PFLÜGER's archiv, Bd. 73.

des Nebennierensaftes auf den Vagus gethan haben — und durch die infolgedessen eintretende Gehirnhyperämie zu erklären.

Ich beobachtete aber die Pulsverlangsamung auch in den Fällen, in welchen die Blutdrucksteigerung verhältnissmässig unbedeutend war. Ich kann also derzeit diese Frage ohne nähere Untersuchung definitiv nicht entscheiden.

In welchem Maasse diese durch die Ammoniumsalze bedingten Veränderungen eintreten, hängt nicht nur von der Grösse der Dosen und der Thiere, sondern auch von den individuellen Eigenschaften der letzteren ab. Dieselben können bewirken, dass manchmal verhältnissmässig schon kleinere Dosen einen solchen Einfluss äussern, wie es sonst nur grosse Gaben thun. So kann, ein empfindlicheres Herz vorausgesetzt, eine kleine Dosis schon eine starke Depression des Blutdruckes bewirken, während bei einem anderen Thiere dieselbe nur schwach ausgeprägt erscheint, oder bei der ersten Injection überhaupt nicht eintritt und erst durch die folgende Gabe hervorgerufen wird.

Es kann aber auch die den Druckabfall begleitende Pulsbeschleunigung oder die Drucksteigerung oder die Pulsverlangsamung auf der Höhe des Blutdruckes zuweilen minder deutlich sein.

Noch eine Erscheinung verdient hier erwähnt zu werden. Das durch die tödtliche Dosis vergiftete Herz kann zu einer neuen Thätigkeit durch Anwendung der Methode von SPINA (1) gebracht werden. SPINA hat mitgetheilt, dass die intraarteriellen Injectionen von warmer physiologischer Kochsalzlösung im Stande sind, ein Herz, welches aus verschiedenen Gründen schwach arbeitet und somit den Blutdruck herabsetzt, zur kräftigeren Arbeit zu bringen, sodass der Puls und der Blutdruck stärker wird. Diese Erfahrung kann ich auch mit Rücksicht auf die Ammoniumsalze bestätigen. Wird in der Phase, in welcher das Herz das Quecksilbermanometer zu bewegen aufhört, jene Lösung in einer Menge von etwa 230—300 gr. injicirt, so fängt das Herz an mächtig zu pulsiren und der Blutdruck erhebt sich. Das Herz kann dann durch das Ammoniumsalz, jedoch in grösserer Dosis definitiv vergiftet werden.

Während sich der Blutdruck nach Injection von physiologischer Kochsalzlösung nach Zerstörung des ganzen Rückenmarkes nahezu sofort bis zu dem für die gegebenen Verhältnisse möglichen Maximum erhebt, sieht man hier den Blutdruck sich successive verstärken. Die letztere Erscheinung weist wohl darauf hin, dass die vasoconstrictorischen Centra

(1) L. c.



durch die tödtliche Gabe noch nicht gelähmt waren. Es kommt hier wahrscheinlich der Umstand in Betracht, dass das Herz und das Nervensystem durch die physiologische Lösung ausgewaschen, von der tödtlichen Menge der Ammoniumsalze theilweise befreit worden, so dass das Herz und das Gefässcentrensystem wieder in erneuerte Thätigkeit treten : Dass es sich hier um Verdünnung der Giftes im Blute handelt, geht auch daraus hervor, dass eine erneute Aufhebung des Blutkreislaufes grössere Dosen von Ammoniumsalzen erheischt.

Die am Gipfel des Krampfanfalles erscheinende Ejaculation ist ein Analogon der von Spina (1) bei Meerschweinchen nach Strychninvergiftung beobachteten Erscheinung.

Der weitere Zweck der vorliegenden Arbeit war das Studium des Einflusses der Ammoniumsalze auf das musculomotoriche System.

Versuch XXVI.

Einem Meerschweinchen wurde 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt. Sofort erschien ein Opisthotonus, schnappende Respiration, Masseterenkrampf und Protusion der Bulbi.

Versuch XXVII.

Einem Meerschweinchen wurde intraperitoneal 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach 20 Minuten verfiel das Thier in einen somnolenten Zustand. Erst nach 35 Minuten erschienen Krämpfe und zwar zuerst im Gesichte, später allgemeine Krämpfe; starke Dyspnoe und deutliche Kopfathmung. Während 50 Minuten athmete das Meerschweinchen 6 mal in der Minute. Die Sensibilität der hinteren Extremitäten war vollkommen verschwunden, die der vorderen erhalten.

Etwas später als nach einer Stunde trat auf der Höhe der Dyspnoe ein neuer Krampfanfall auf, in welchem das Thier verendete.

Versuch XXVIII.

Einem Meerschweinchen wurde 1 c.c. 30 %-iger Ammoniumnitratlösung intraperitoneal injicirt.

Anfangs verhielt sich das Thier ruhig, dann legte es sich auf den Bauch und blieb regungslos, apathisch wie in einer Narkose liegen. Reflexe waren erhalten, Athemzüge 64 in der Minute.

Nach einer Stunde wurde, da keine Krämpfe eingetreten waren, abermals eine ebenso grosse Dosis von Ammoniumnitrat injicirt. Bald darauf legte sich das Thier auf die Seite und ging von tetanischen Krämpfen ergriffen, zu Grunde.

Aus diesen drei Versuchen (XXVI—XXVIII) geht hervor, dass nach der intravenösen Injection sofort die Krämpfe erscheinen, während nach der

(1) Wiener mediz. Blätter, 1897, No 10—13.



intraperitorialen Injection, da die Resorption langsamer geschieht, das Thier in einen somnolenten Zustand verfällt, wie man ihn bei schwach narcotisirten Thieren findet und erst dann treten nach längerer Zeit Krämpfe auf.

Um zu erfahren, ob die Krämpfe ihren Ausgang vom Gehirn oder Rückenmark nehmen oder vielleicht peripheren Ursprungs sind, wurde in einer Versuchsreihe bei Hunden und Meerschweinchen das verlängerte Mark durchgeschnitten.

Versuch XXIX.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das verlängerte Mark durchtrennt und in die Schenkelvene eine halbe Spritze 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Die Krämpfe erschienen nur an der Kopfmusculatur, während die der übrigen Körpertheile vollkommen in Ruhe geblieben ist. Bei der Section wurde die Oblongata vollständig durchtrennt gefunden.

Versuch XXX.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das verlängerte Mark durchschnitten und 0,5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt.

Das Meerschweinchen wurde rasch von Krämpfen ergriffen und bog sich derart, dass die vorderen Extremitäten die hinteren berührten, dann erfolgte eine Streckung des Körpers. Während der Krämpfe verendete es. Auch die hinteren Extremitäten waren von den Krämpfen ergriffen.

Bei der Section wurde constatirt, dass das verlängerte Mark vollkommen durchgetrennt war.

Da das Resultat dieses Versuches mit den vorhergehenden nicht im Einklange stand wurden die Versuche fortgesetzt.

Versuch XXXI.

Einem Meerschweinchen wurden das Brustmark in der Mitte des Rückens durchtrennt und in die Schenkelvene 1 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection zeigten sich an der vorderen Körperhälfte scharrende Bewegungen der vorderen Extremitäten, dann Krämpfe der sämmtlichen Musculatur, während die hintere Körperhälfte sich ruhig verhielt.

Bei der Section wurde Hyperämie der inneren Organe vorgefunden.

Versuch XXXII.

Einem Meerschweinchen wurde das Brustmark in der Höhe des 6. Brustwirbels durchgeschnitten und in die Schenkelvene 0,5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung injicirt.

Nach der Injection machen die vorderen Extremitäten scharrende Bewegungen und hierauf Krämpfe der ganzen Musculatur, die hintere Körperhälfte blieb dabei vollkommen in Ruhe.

Bei der Section wurden die inneren Organe, namentlich die Leber hyperämisch vorgefunden.



Versuch XXXIII.

Einem tracheotomirten Meerschweinchen wurde das Brustmark durchgeschnitten und 0,5 c.c. Ammoniumchlorid in die Schenkelvene injicirt.

Nach der Injection zeigt der Kopf schnappende Athmungsbewegungen und die vorderen Extremitäten eine schwache, kurz dauernde Vibration auf. Die hinteren Extremitäten und der Hinterkörper verharrten in Ruhe.

Versuch XXXIV.

Einem Meerschweinchen wurde das Rückenmark in der Höhe des 3. Brustwirbels durchgeschnitten und 1 c.c. 30 %-iger Ammoniumnitratlösung intraperitoneal injicirt.

Nach der Injection sass das Thier ruhig da, athmete 120 mal in der Minute, versuchte Zeitweise mit den vorderen Extremitäten zu kriechen. Eine Somnolenz wurde bei diesem Thiere nicht beobachtet (vielleicht in Folge der Schmerzen von der Rückenmarkswunde).

Nach einer Stunde wurde nochmals 1 c.c. Lösung und nach der darauffolgenden halben Stunde, nachdem keine weiteren Veränderungen eingetreten waren, von neuem 1 c.c. injicirt.

Bald darauf traten zuckende Kopfbewegungen, dyspnoetische Kopfathmung und nach 10 Minuten der Tod im Tetanus ein. Der Hinterkörper verhielt sich ruhig.

Aus diesen Versuchen (XXIX—XXXIV) ist ersichtlich, dass — ein Meerschweinchen (XXX) ausgenommen — nach Durchtrennung des verlängerten Markes die Krämpfe am Rumpfe nicht, wohl aber am Kopfe erschienen. Es müssen somit die durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Krämpfe ihren Ausgang oberhalb des verlängerten Markes nehmen.

Wurde das Brustmark durchgeschnitten, so erschienen die Krämpfe nur an den vorderen Extremitäten, respective der vorderen Körperhälfte, was wiederum dafür spricht, dass die durch Ammoniumsalze hervorgerufenen Krämpfe nicht spinalen oder peripheren Ursprungs sind.

Es fragt sich nur, wie ist der Ausnahmefall XXX zu beurtheilen? Während alle anderen Versuche gegen den spinalen Ursprung der Krämpfe mit voller Deutlichkeit sprechen, hat das Versuchsthier trotz der Oblongatadurchtrennung deutliche Krämpfe des Hinterkörpers gezeigt. Ich hätte leicht über diesen Ausnahmefall hinweggehen können mit der Annahme, dass vielleicht eine Blutung unterhalb des Schnittes eingetreten ist und dadurch jene Krämpfe hervorgerufen hat. Es war aber noch eine andere Annahme gestattet, dass durch die Rückenmarksdurchtrennungen Shok eintritt und die Erregbarkeit der musculomotorischen Centren herabsetzt, so dass die Injection der Salze ohne Wirkung bleibt. Ich entschloss mich die Versuche an einem grösseren Versuchsthiere, dem Hunde, auszuführen. In der That zeigte es sich, dass der Shok bei diesen Versuchen eine grosse Rolle spielt.

Versuch XXXV.

Einem kleinen tracheotomirten Hunde, dessen Oblongata durchgeschnitten und dessen rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden war, wurden 5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Schenkelvene injicirt.

Nach der Injection trat eine rasche Depression des Blutdruckes und ein *sehr schwaches Zucken in den vorderen Extremitäten ein,* während die hintere Körperpartie in Ruhe blieb. Bei der Section wurde vollkommene Durchtrennung der Oblongata constatirt.

Versuch XXXVI.

Einem Hunde ist die Medulla oblongata durchgetrennt worden. Dann injicirte man zweimal je 5 c.c. 20 %-iger Chlorammoniumlösung in die Vena femoralis. Ausser Defaecation, *schwachen Schwanzkrämpfen* und einer schwachen fibrillären Vibration der Brustmuskel konnten man keine Krämpfe beobachten.

Die Section ergab eine vollständige Durchtrennung des verlängerten Markes.

Versuch XXXVII.

Einem Hunde von Gewicht 4700 gr. ist das Rückenmark in der Höhe der V. Brustwirbels durchgetrennt worden. Nach einer Injection von 8 c.c. 20 %-iger Ammoniumlösung in die Vena femoralis verfiel das Thier in heftige tetanische Krämpfe, *an welchen sich die Muskeln des Hintertheils betheiligten; die Krämpfe der hinteren Extremitäten waren jedoch schwächer als die der vorderen.*

Nachdem sich das Thier ein wenig erholt hatte, erhielt es eine zweite Injection von 8 c.c. derselben Lösung in die Vena femoralis. Das Thier verfiel wiederum in Krämpfe, welche von einem starken Trismus und einer grossen Myose begleitet waren. Auch in diesem Falle nahmen *die hinteren Extremitäten an den Krämpfen theil,* wohl aber in geringerem Grade. Das Thier verendete dann in einem tetanischen Anfalle.

Die Section ergab eine complete Durchtrennung des Brustmarkes.

Versuch XXXVIII.

Einem mit Morphium schwach narcotisirten Hunde ist das Rückenmark in der Hohe des IV. Brustwirbels durchgetrennt und der distale Theil der Brust und Lendenmarkes ausgebohrt worden. Nach einer Injection von 5 c.c. 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Vena femoralis, beobachtet man *nur schwaches Zittern der vorderen Extremitäten.* Eigentliche Krämpfe sind nicht zum Vorscheine gekommen. Der Hinterkörper verharrte in Ruhe.

Versuch XXXIX.

Einem mit Aether narcotisirten Hunde ist das Rückenmark in der Höhe des IV. Brustwirbels durchgetrennt und das distale Brust- und Lendenmark gründlich ausgebohrt worden.

Nachdem sich das Thier ein wenig von der Narcose erholte, wurde demselben 5 c.c. einer 20 %-iger Ammoniumchloridlösung in die Vena femoralis injicirt.

Nach der Injection beobachtete man starke Krämpfe der vorderen Extremitäten mit einem Opisthotonus, der sich einigemal wiederholte. *Die hinteren Extremitäten blieben vollkommen ruhig.*



Aus den an Hunden ausgeführten Versuchen ist zu ersehen, dass die Muskelkrämpfe, welche an vollständig intacten Thieren sehr heftig auftreten, nach den Rückenmarksdurchschneidungen in Folge von Shok sich verringern. Es sind dies besonders die Krämpfe jener Körpertheile, welche unterhalb des Schnittes liegen. Regelmässig und in absoluter Ruhe verharren diese Körpertheile erst dann, wenn das unterhalb des Schnittes gelegene Rücken- und Lendenmark ausgebohrt wird. Die Krämpfe sind somit centralen und spinalen Ursprungs. Von diesem Standpunkte sind auch die an dem Meerschweinchen (XXX) beobachteten Krämpfe des Hinterkörpers zu beurtheilen. Eine Einwirkung der Ammoniumsalze auf die motorischen Endapparate findet nicht statt, da ja die Krämpfe nach Ausbohrung des Rückenmarkes in den betreffenden Körperpartien nicht in Erscheinung treten. Bei vollständig curarisirten Thieren treten die Krämpfe gleichfalls nicht auf.

Resumé.

Aus den in der vorliegenden Arbeit angeführten Versuchen geht hervor, dass die Ammoniumsalze einem unversehrten Meerschweinchen subcutan injicirt, anfangs einen somnolenten Zustand hervorrufen, welcher nach längerer Zeit in tetanische Krämpfe übergeht, wobei die Thiere verenden. Werden die Ammoniumsalze intravenös injicirt, so erscheinen die Krämpfe rasch und ohne vorausgegangenem Stadium der Somnolenz.

Die Krämpfe sind centralen und spinalen Ursprungs, werden durch den mit der Durchtrennung des Rückenmarkes verbundenen Shok stark beeinträchtigt und sistiren im Hinterkörper erst nach vollständiger Zerstörung der musculomotorischen Centren des Rückenmarkes.

Hinsichtlich des Kreislaufes bewirken die Ammoniumsalze zuerst eine rasch vorübergehende Blutdruckerniedrigung und gleichzeitig Pulsbeschleunigung und zwar durch die directe Wirkung auf das Herz und auf den Nervus accelerans; darauf folgt eine länger dauernde Drucksteigerung, welche später von centraler Reizung der Herzvagus begleitet wird.

Die Erhebung des Blutdruckes ist in erster Linie bedingt durch Reizung der vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata, aber auch die spinalen Centra sind hierbei nicht unbetheiligt. Die Gebiete, in welchen die Gefässcontraction erfolgt, sind vorzugsweise das Splanchnicusgebiet, aber auch die Gefässe anderer Körperregionen nehmen an der Contraction Theil.

Grössere Dosen heben sehr rasch den Blutkreislauf auf, indem sie die

Herzthätigkeit oft bis zum vollständigen Stehenbleiben verlangsamen und abschwächen, wobei der Blutdruck bis zur Abscisse herabfällt.

Die hier mitgetheilten Versuche bestätigen somit die von LANGE beobachtete Depression des Blutdruckes und das darauf folgende Ansteigen desselben. In der Erklärung dieser Erscheinungen gehen wir aber auseinander, sowie auch in der Beobachtung betreffend die Frequenz des Pulses in den einzelnen Abschnitten der Blutdruckscurven.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor Dr A. SPINA statte ich hier für die allseitige Unterstützung und Ermöglichung der vorliegenden Versuche meinen besten Dank ab.

Erklärung der Curven.

Fig. I. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt. Sinken des Blutdruckes mit mässiger Acceleration des Pulses, hierauf Ansteigen des Blutdruckes über die Ausgangshöhe und Vaguscurven.

Fig. II. — Bei α die Injection beendigt. Abfall des Blutdruckes, dann Anstieg desselben über die Ausgangshöhe und Vaguswellen. Während des Absinkens des Blutdruckes prämortale Retardation der Herzpulse.

Auf den Abscissen sind Sekundenmarken eingetragen.

α

2 cm

α

Aus dem kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M.

Zur Kenntnis des Tetanus des Frosches.

von

Dr J. MORGENROTH.

Courmont und Doyon(1) entdeckten im Jahre 1892, dass der Frosch, der bis dahin als refractär dem Tetanusgift gegenüber galt, unter gewissen Bedingungen Empfindlichkeit gegen dieses Toxin erlangt. Das entscheidende Moment bildet die Temperatur und zwar liegt, wie die beiden Autoren später exact feststellten, die Grenze bei 20°C. Während in einer Umgebung unterhalb 20° auch die grössten Dosen des Tetanustoxins wirkungslos bleiben, bricht bei einer Temperatur oberhalb 20° der meist tödliche Tetanus nach einer bestimmten Incubationszeit aus, die mit steigender Temperatur kürzer wird, jedoch durch Erhöhung der Giftdosis wenig zu beeinflussen sein soll. Ja, ein Frosch, der bei einer Temperatur unterhalb 20° mit dem Tetanustoxin injiciert und weiterhin bei dieser Temperatur gehalten worden ist, verhält sich, selbst nach mehreren Wochen einer höheren Temperatur, z. B. 30° ausgesetzt, genau so, als ob er eben erst injiciert worden wäre : der Tetanus kommt nach Ablauf der entsprechenden Incubationszeit zum Ausbruch.

Die folgenden Versuche sind nun in der Absicht angestellt, die Analyse der Toxinwirkung, wie sie durch Ehrlich's Arbeiten begonnen und von Dönitz und Madsen fortgeführt worden ist, durch Ausdehnung auf diesen besonders interessanten Fall zu ergänzen. Ich möchte die Resultate dieser Versuche, die schon vor längerer Zeit ausgefürt wurden und dann aus äusseren Gründen abgebrochen werden mussten, hier

(1) s. Courmont u. Doyon : *Le Tétanos*. Paris, 1899.

ausführlicher mitteilen, nachdem EHRLICH(1) bereits früher auf dieselben hingewiesen hat.

Die Grundzüge der « Seitenkettentheorie », welche die Basis dieser Untersuchung bildet, dürfen wohl als bekannt vorausgesetzt werden. Dieselben sind in neueren Lehrbüchern(2) ausreichend dargestellt und durch die experimentellen Daten, die in den Arbeiten EHRLICH's und anderer mitgeteilt sind, leicht zu vervollständigen. Nur auf die Vorstellungen EHRLICH's über die Natur der Toxine und ihrer Wirkung ist es unerlässlich, mit einigen Worten einzugehen.

Das *Toxinmolekül* wird durch zwei chemische Gruppen charakterisiert, die *haptophore* und die *toxophore* Gruppe. Die erste Bedingung sowohl der Giftwirkung wie der Antitoxinbildung beruht auf der Funktion der haptophoren Gruppe, welche vermöge einer specifischen chemischen Verwandtschaft mit bestimmten Seitenketten des Protoplasmamoleküls gewisser Zellen eine Bindung eingeht. Derartige bindende Gruppen des Protoplasmas werden allgemein als *Receptoren*(3) bezeichnet. Zur Erzeugung eines Antitoxins genügt allein die haptophore Gruppe des Toxins, indem durch die Besetzung des Receptors ein Regenerationsvorgang eingeleitet wird, der zu einer Überproduktion von Receptoren und zu einer Abstossung derselben aus dem Verband des Protoplasmamoleküls in den Kreislauf führt. Da wir nun gewisse Modificationen der Toxine kennen, die *Toxoide* EHRLICH's, welche die haptophore Gruppe besitzen und mit derselben in Receptoren und Antitoxin eingreifen, die jedoch *keine* Giftwirkung ausüben, so kann diese letztere durch die haptophore Gruppe allein nicht bedingt sein. Die Giftwirkung des Toxins muss vielmehr als das Attribut einer zweiten charakteristischen Gruppe, *der toxophoren Gruppe*, angesehen werden. Den beiden Gruppen entsprechend, kann man analytisch den Vorgang der Toxinwirkung in zwei Phasen zerlegen, die Bindung des Toxins an das Protoplasma — Wirkung der haptophoren Gruppe, und den Eintritt der Giftwirkung — Aktion der toxophoren Gruppe.

Aus dieser Betrachtung ergibt sich aber für unseren Fall, den Tetanus des Frosches, die einfache Frage : *Beruht die Unempfindlichkeit des Frosches gegen das Tetanustoxin bei niedriger Temperatur darauf, dass dasselbe in diesem Fall vom Centralnervensystem nicht gebunden wird oder darauf, dass zwar Bindung*

(1) EHRLICH : Deutsche medicin. Wochenschr., 1898, No 38.

(2) z. B. GÜNTHER : Bakteriologie, 1898; DIEUDONNÉ : Schutzimpfung und Serumtherapie, 1900.

(3) EHRLICH und MORGENROTH : Berliner klin. Wochenschr., 1900, No 21.



eintritt, die Wirkung der toxophoren Gruppe jedoch erst bei höherer Temperatur erfolgt?

Die Versuchsanordnung zur Beantwortung dieser Frage musste sich eng an die von Dönitz (1) zuerst eingeführte Methode, die Bindung des Tetanusgiftes im Kaninchenorganismus exact zu bestimmen, anschliessen.

Dönitz stellte zunächst die Dosis eines Tetanusheilserums fest, die, gleichzeitig mit einem hohen Multiplum der tödlichen Toxinmenge einem Kaninchen intravenös injiciert, dieses vor der Giftwirkung schützte. Diese Antitoxinmenge blieb wirkungslos, wenn zwischen der intravenösen Injektion des Toxins und des Antitoxins 4—8 Minuten vergingen. Es muss demnach schon 4 Minuten nach der intravenösen Injection des Toxins mindestens die einfache tödliche Dosis der Circulation entzogen und vom Centralnervensystem gebunden sein.

Diesem Versuch steht ergänzend und bestätigend, gleichsam als Negativ dem Positiv, der Versuch von Decroly und Ronsse (2) aus dem Laboratorium von Heymans gegenüber. Diese Autoren zeigten durch Transfusion des Blutes von Kaninchen, denen eben die tödliche Dosis Tetanusgift intravenös injiciert war, dass dem Blute schon nach einer Minute das Toxin entzogen war.

Des weiteren brachte nun Dönitz den Beweis, dass das bereits gebundene Gift durch das Tetanusheilserum den Geweben wieder entrissen und neutralisiert werden kann. « Diese Sprengung der Giftverbindung gelingt um so schwieriger, je schwerer die Vergiftung ist und je längere Zeit bis zur Anwendung des Serums verstrich. » Die Incubationszeit beruht nach diesen Versuchen in ihrem grössten Theil auf der Eigenthümlichkeit der toxophoren Gruppe, erst geraume Zeit nach der Verankerung der haptophoren Gruppe cellulare Veränderungen hervorzurufen.

Zunächst seien einige Bemerkungen über die allgemeine Anordnung der Versuche am Frosch vorausgeschicht. Zu den Versuchen wurden durchweg ausgewachsene, kräftige Exemplare von Rana esculenta verwandt, die einzeln in geräumigen Gläsern mit Drahtdeckel gehalten wurden, deren Boden mit einer niedrigen Schicht Wasser bedeckt war. Die Temperatur von 8°C., bei der der Ausbruch des Tetanus mit Sicherheit unterblieb, wurde im Inneren eines grossen Eisschrankes erzielt. Die

(1) Dönitz : Deutsche medicin. Wochenschr., 1897, N° 27. — Analoge Versuche mit Diphterietoxin, Dönitz : Arch. internat. de Pharmacod., vol. V, fasc. 5 et 6.

(2) Decroly et Ronsse : Arch. internat. de Pharmacodynamie, vol. VI.



Frösche hielten sich hier mit geringen Verlusten viele Wochen lang am Leben. Als tetanogene Temperatur diente die Temperatur von 32° eines geräumigen Brutschranks. Die Verlustziffer von Sommer- und Herbstfröschen war hier eine sehr geringe, während die Fortsetzung der Versuche mit den abgemagerten überwinterten Frühjahrsfröschen durch die hohe Sterblichkeit fast vereitelt wurde.

Zur Intoxication wurde ein trockenes Tetanusgift verwendet, von dem 0,000001 gr. bei einer Maus von ca 15 gr. sicher einen innerhalb 3—4 Tagen tödlichen Tetanus hervorriefen. Als Antitoxin wurde ein flüssiges, mit 0,5 % Phenol conserviertes fünffaches Tetanusheilserum verwandt.

Die Basis der Versuche bildete die Feststellung der einfach tödlichen Dosis des Giftes für den Frosch. Das Toxin wurde in den Rückenlymphsack injicirt, dann kam der Frosch sofort in den Brutschrank von 32° und wurde, wenn sich deutliche Symptome des Tetanus zeigten, in Zimmertemperatur gebracht, wo fast stets die Weiterentwicklung der Krankheit bis zum Tode stattfand. In der folgenden Tabelle bedeutet 0 das Ausbleiben jeder Erkrankung, die übrigen Zahlen geben den Tag des Tetanusausbruchs an.

0,00005	gr.	0.
0,000067	»	0. 0.
0,0001	»	7.
0,000134	»	0. 0. 0. 7.
0,00021	»	0. 8. 7. 6.
0,00031	»	10. 6. 6.
0,00062	»	0. 8. 8. 6. 6. 5.
0,00124	»	9. 6. 6. 5. 4.
0,0025	»	9.
0,005	»	3—2 1/2—2 Tage in allen, sehr zahlreichen, Controlversuchen.

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass in der Region der tödlichen Minimaldosis die Empfindlichkeit der einzelnen Thiere recht schwankend ist, doch darf mit ziemlicher Sicherheit 0,00021 gr. als die tödliche Dosis angesehen werden. Die Empfindlichkeit des Frosches würde demnach etwa 200 mal geringer sein, als die der weisen Maus (1 gr. Gift = 15000000 + Ms = 75000 + Fr.). Für die folgenden Versuche ist übrigens eine peinlich genaue Grenzbestimmung ohne Belang, da sie sämmtlich mit 0,005 gr. (1,0 c.c. 1/2 %-ige Lösung) angestellt sind, eine Menge, die etwa das 25fache Multiplum der Dosis letalis darstellt und in sehr zahlreichen Versuchen stets zum tödlichen Tetanus in regelmässig

2—3 Tagen führt, während die Incubationszeit bei geringeren Giftmengen breiteren Schwankungen unterliegt.

Bemerkt sei noch, dass ein der Erwärmung vorausgehender längerer Aufenthalt der vergifteten Thiere im Eisschrank keine Verlängerung der Incubation bewirkt. Die Frösche verhalten sich so, als ob sie erst beim Einbringen in den Brutschrank injiciert worden wären. Diese Thatsache ist deshalb besonders bemerkenswerth, weil sie erkennen lässt, dass bei den angewandten hohen Giftdosen nur ein verschwindend kleiner Theil der Incubationszeit bei 32° auf Rechnung einer langsamen Resorption des Toxins aus dem Lymphsack gesetzt werden darf. Denn wäre dies der Fall, so müsste eine deutliche Verkürzung der Incubationszeit eintreten, wenn durch langen Aufenthalt bei 8° die Resorption des Giftes sicher schon beendet ist, bevor die Incubationszeit im eigentlichen Sinn beginnt.

Die angewandte Menge Gift von 0,005 gr. bedurfte zur vollkommenen Neutralisation in vitro (Lo) 0,00133 c.c. des 5fachen Tetanusheilserums, welches stets in den Versuchen zur Anwendung kam. Diese neutralisierende Dosis des Serums, die in zahlreichen Versuchen, an weisen Mäusen sowohl, wie an Fröschen festgestellt wurde, entsprach demselben Werth für beide Thierspecies.

Für die weitere Versuchsanordnung galten ganz analoge Betrachtungen, wie bei den Versuchen von Dönitz am Kaninchen. So lange die injicierte und resorbierte Giftmenge in der Blutbahn circulierte, musste sie durch die nachträglich injicierte einfache neutralisierende Dosis des Antitoxins unschädlich gemacht werden. Ein etwaiger, noch im Lymphsack vorhandener, unresorbierter Rest des Toxins würde daran nichts ändern, da er ja sofort von dem gleichfalls in den Lymphsack injicierten Antitoxin abgesättigt wurde.

Es musste sich also durch die Bestimmung der Antitoxinmenge, die zu einem gewissen Zeitpunkt noch vor der Erkrankung schützte, Aufschluss erhalten lassen über den Verbleib des Toxins.

Zunächst wurde ein derartiger Versuch an einer Anzahl von Fröschen angestellt, die nach der Injektion von 0,005 gr. des Toxins sofort in den Eisschrank von 8° gebracht worden waren. Vom dritten Tag an beginnend, wurde in bestimmten Intervallen stets eine Anzahl mit dem Antitoxin gleichfalls in den Rückenlymphsack injiciert. Nach der Injektion kam der Frosch, um hinreichend Zeit zur Resorption des Antitoxins zu geben, auf zwei weitere Tage in den Eisschrank zurück, nach deren Ablauf er in die tetanogene Temperatur von 32° gebracht und dauernd beobachtet wurde. Mit der Injection des Antitoxins wurde erst vom 3. Tag der Kälteperiode

an begonnen, um sicher zu sein, dass das gesammte in den Lymphsack injicierte Gift in die Blutbahn aufgenomen wäre.

Mit Serum injiciert *Tage* nach der Vergiftung	SERUMMENGE		
	0,0625	0,125	0,5
3		o	o(*)
4		o	oo
5		5	o
6	2	5.2	o
8	3	3	o
11		3	
14	2		o
18	3	4	o

(*) Die Zahlen geben die Tage vom Einbringen in 32° bis zum manifesten Tetanus an. o bedeutet Ausbleiben aller tetanischen Symptome nach langdauernder Beobachtung.

Aus dieser Tabelle ist folgendes ersichtlich. Soweit die Versuche in der Kälte periode reichen, bis zum 18. Tag derselben, ist es möglich, den Frosch durch Injektion des Antitoxins vor der Erkrankung zu schützen. Jedoch vom 5. Tage nach der Toxininjektion an ist die hierzu erforderliche Dosis eine ausserordentlich hohe, nämlich das 375fache der Dosis neutralisans des Antitoxins. Das 47fache und 49fache Multiplum der neutralisierenden Antitoxinmenge hat keinen Einfluss auf den späteren Eintritt und Ablauf des Tetanus. Etwas günstiger liegen die Verhältnisse am 3. und 4. Tag, indem hier schon 0,125 (= 94 × Dosis neutralisans) genügt, den späteren Ausbruch des Tetanus zu verhüten.

Es zeigt sich also, dass auch bei 8°, einer Temperatur, bei welcher kein Frosch an Tetanus erkranken konnte, das Tetanustoxin nicht etwa als eine indifferente Substanz in der Blutbahn des Frosches circuliert, sondern dass das Centralnervensystem des Frosches mindestens einige Tage nach der Toxininjektion die tödliche Dosis auch in der Kälte bereits gebunden hat. Die Erhöhung der den Heileffekt noch bewirkenden Dosis nach dem vierten Tag ist wahrscheinlich auf ein Festerwerden der Giftbindung zurückzuführen, wie es Dönitz gleichfalls beim Kaninchen constatiert hat.

Für das Ausbleiben weitgehender reactiver Veränderungen des Protoplasma in der Kälte spricht auch das Verhalten der Thiere, die nach der Vergiftung längere Zeit im Eisschrank aufbewahrt wurden.

Ich konnte in vielfachen Versuchen die Angabe von Courmont und Doyon bestätigen, dass derartige Frösche *nach 2—3 Monaten* auch in der Wärme nicht mehr an Tetanus erkranken, offenbar also ihren ganzen Toxinvorrath verloren haben. Es wird anscheinend der Organismus unter

dem Einfluss der ihm zukommenden giftzerstörenden und giftelimiierenden Fähigkeiten von dem eingeführten Toxin, ob es nun frei circuliert oder gebunden ist, in der langen Zeit vollständig befreit. Die naheliegende Ansicht, dass hierbei etwa eine Antitoxinbildung stattfindet, lässt sich leicht durch die nachträgliche Injektion einer tödlichen Toxindosis widerlegen. Die Thiere erliegen ebenso wie unbehandelte dem Tetanus. So hat auch METSCHNIKOW(1) nie eine Antitoxinbildung bei Behandlung von Amphibien mit Tetanustoxin beobachtet.

Die Deutung der geschilderten Vorgänge dahin, dass das Toxin trotz seiner Bindung an das Centralnervensystem in der Kälte keine toxische Wirkung ausübt, wurde durch eine weitere Versuchsanordnung noch eklatanter bestätigt, durch welche eine noch festere Bindung des Toxins an das Centralnervensystem erzielt wurde.

Wie schon bemerkt, beträgt die Incubationszeit für die angewandte Toxindosis, von Eintritt der hohen Temperatur von 32° an gerechnet, regelmässig 2—3 Tage. Nach den ersten 24 Stunden ist auch bei sorgfältigster Beobachtung nicht das geringste Symptom des Tetanus zu bemerken, selbst nicht irgendwelche Unsicherheit im Sprung. Bringt man nach Ablauf der 24 Stunden den Frosch in den Eisschrank zurück, so bleibt er dauernd gesund.

Dass aber bei solchen Fröschen, die in der Kälte beliebig lange vollkommen gesund bleiben, doch eine definitive und wesentliche Veränderung in ihrem Verhalten zum Toxin eingetreten ist, geht daraus hervor, dass es *unter keinen Umständen* gelingt, durch Anwendung von Antitoxin diese Thiere vor dem Ausbruch des Tetanus, wenn sie darnach wieder in die Wärme verzetzt werden, zu retten. Selbst die Anwendung des unverdünnten Serums, welches die Kältefrösche stets rettete, versagte hier vollkommen.

Diese dauernde Veränderung dokumentiert sich auch durch eine weitere Thatsache. Wird nämlich ein solcher Frosch, der nach 24stündigem Aufenthalt bei 32° wieder im Eisschrank gelebt hat, nach Tagen oder Wochen in 32° zurück versetzt, so erkrankt er an Tetanus *nach einer abgekürzten Incubationszeit von meist nur 24 Stunden*. Die Incubationsperiode ist also durch das Kälteintervall einfach unterbrochen worden und nimmt, wenn die alten Bedingungen wiederhergestellt sind, ihren Fortgang.

Es zeigt sich also hier, dass, trotzdem die Bindung des Toxins durch die vorübergehende Erwärmung plötzlich eine ausserordentlich feste

(1) Annales de l'Inst. Pasteur, Bd. XI., N° 11.



geworden ist, eine manifeste Wirkung der toxophoren Gruppe ausbleibt, wenn der Frosch rechtzeitig in niedere Temperatur gebracht wird.

Dass dieses Verhalten aber keine Eigenthümlichkeit allein des Frosches als Species ist, geht aus den Versuchen von BILLINGER (1) hervor; derselbe constatierte, dass Murmelthiere in der niedrigen Körpertemperatur des Winterschlafes nicht an Tetanus erkranken, dagegen beim Erwachen tetanisch werden. DÖNITZ konnte diese Versuche bestätigen. Ein ähnliches Verhalten konnte fernerhin MADSEN (2) bei dem haemolytisch wirkenden Tetanustoxin nachweisen. Er fand in dem Gemisch von Toxinen und Toxoiden, welches als Tetanolysin bezeichnet wird, ein Toxin (Tritotoxin), das bei Temperaturen unter 10° keine Haemolyse veranlasst, trotzdem es von den rothen Blutkörperchen gebunden wird.

Wir kommen auf Grund der Versuche zu dem Schluss, dass bei niedriger Temperatur das Tetanustoxin zwar vom Centralnervensystem gebunden wird, aber keine Giftwirkung ausübt. Eine maximale Festigung der Giftbindung durch Einschiebung eines Intervalls höher Temperatur zeigt dieses Verhalten mit besonderer Deutlichkeit. Die Wirkung der haptophoren und der toxophoren Gruppe des Tetanustoxins sind also verschiedene Funktionen, von denen die letztere vor allem von der Temperatur abhängt. Die Incubationszeit beruht beim Frosch ebenso wie beim Warmblüter auf der langsamen Wirkung der toxophoren Gruppe.

ANMERKUNG. — Es dürfte vielleicht erlaubt sein, auf einen, wenn auch vielleicht *das Wesen* der Vorgänge nicht *ganz* treffenden Parallelismus hinzuweisen, der zwischen den geschilderten Erscheinungen und dem Verhalten des Labenzyms der Milch gegenüber besteht. Milch wird bei 0° auch nach sehr langer Einwirkung grösster Labmengen nicht verkäst. Dagegen erfolgt die Coagulation augenblicklich, wenn dieses Gemisch in höhere Temperatur gebracht wird. Es besteht hier also eine Analogie mit unserem Fall. Allerdings erleidet die bei 0° gehaltene Milch gewisse chemische Veränderungen, jedoch die *definitive* Umbildung des Caseins in die unlösliche Modification erfolgt erst bei höherer Temperatur. Man könnte die Analogie leicht noch weiter ausdehnen und daran denken, dass auch bei der Wirkung des Tetanusgiftes gewisse Bestandteile der Ganglienzelle einer Art Coagulation unterliegen.

Frankfurt a/M., 20 Juni 1900.

(1) O. BILLINGER : Wien. klin. Rundsch., 1896, N° 45.

(2) MADSEN : Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 32.



TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

20. Ueber das Entgiftungsvermögen des Natriumthiosulfats gegen Jodcyan

VON

DR. K. MORISHIMA.

I.

Das Jodcyan CNJ wurde zuerst von KOBERT(1) und seinem Schüler GOLDFARB(2) auf seine Wirkung untersucht. Sie haben diesen Körper in der ersten Linie als ein starkes Blutgift herausgestellt. Er löst nach ihnen, erstens, die rothen Blutkörperchen sowohl extra, als auch intra corpus auf; zweitens, hemmt die Selbstreduction des Blutes in verschlossenen Gefässen, und drittens, überführt das Methämoglobinblut in Cyanmethämoglobinblut. Die Substanz soll auch ein starkes Protoplasmagift sein. Die Haupterscheinungen der Jodcyanvergiftung sind bei Warmblütern Dyspnoë, Krämpfe und darauffolgende Lähmung besonders des Respirationscentrums, welches letztere schliesslich die Thiere zum Tode führt.

Diese der bekannten Blausäurewirkung sehr ähnlichen Erscheinungen führen uns zu der Meinung, dass das Jodcyan im Organismus sich in seine Componente zersetzt und die dabei entstandene, überwiegend giftige Blausäure jene Vergiftungssymptome hervorruft.

Das Jodcyan ist in seiner frischen wässerigen Lösung ganz farblos und bleibt beim Zusatz von Silbernitrat vollständig klar. Diese Lösung nimmt aber nach längerem Stehen allmählig eine leichte Gelbfärbung an, als Zeichen des Auftrittes des freien Jods, und gibt jetzt mit Silbernitrat deutliche Fällung. Die Zersetzung geschieht viel rascher, wenn man die

(1) KOBERT : *Ueber Cyanmethämoglobin etc.* Stuttgart, 1891.

(2) GOLDFARB : *Wirkung des Jodcyans.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1891.

Lösung mit etwas Alkalicarbonat schwach alkalisch macht. Bei diesem Falle tritt aber keine Gelbfärbung auf, was auf eine Reduction des Jodes in Jodkalium zurückzuführen ist.

Wenn man überhaupt von dieser Thatsache in Reagenzglas jenen Vorgang im thierischen Körper schliessen könnte, so kann man sagen, dass die Jodcyanwirkung diejenige der darin enthaltenen Cyangruppe sei.

Es wurde zum ersten Male von Lang (1) festgestellt, dass verschiedene Nitrilverbindungen und Cyankalium selbst im thierischen Körper eine Umsetzung erfahren und im Harn als Sulfocyanalkali auftreten. Nach diesem « von der Natur vorgezeichnetem Wege » hat er versucht, die Blausäurevergiftung mit verschiedenen schwefelhaltigen Körpern zu bekämpfen.

Es gelang thatsächlich Lang (2), durch gewisse, unoxydirten Schwefel enthaltende Körper absolut tödtliche Dosis Blausäure unschädlich zu machen. Unter anderen wies sich das Natrimthiosulfat dabei als am wirksamsten auf.

Durch weitere im hiesigen Laboratorium gemachte Untersuchungen (3) wurde es klar, dass das Natriumthiosulfat gegenüber anderen verschiedenen Cyanverbindungen ebenfalls sehr deutlich entgiftend wirkt. Diese Fähigkeit war mit einer Ausnahme von Fröschen, denen Sulfocyansäure ebenso stark giftig war, wie andere Cyanverbindungen, an verschiedenen Thierarten zu constatiren. Bemerkenswerth ist aber, dass diese Substanz gegen verschiedene Verbindungen verschiedene Entgiftungsvermögen besitzt. Bei gewissen Verbindungen kann das Mittel kaum eine einfache tödtliche Dosis unschädlich machen, während bei den anderen mehrfach letale Dosis dadurch entgiftet wird.

Es war meine Aufgabe, zu bestimmen, in welchem Grad das Natriumthiosulfat gegenüber dem Jodcyan wirkt.

II.

Die kleinste tödtliche Dosis des Jodcyans bei der subcutanen Injection beträgt nach Goldfarb (l. c., S. 24) bei Kaninchen 37—40 mgr. pro Kilo.

---

(1) Lang : *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils etc.* Archiv f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXXIV, S. 247, 1894.

(2) Lang : *Studien über Entgiftungstherapie.* Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXXVI, S. 75, 1895.

(3) Heymans und Masoin : *Étude physiologique sur les dinitriles normaux.* Arch. intern. de Pharmacodynamie, Bd. III, S. 144, 1897 ; Verbrugge : *Toxicité des mononitriles gras et aromatiques, etc.* Ebenda, Bd. V, S. 161, 1899 ; Meurice : *Intoxication et désintoxication de différents nitriles, etc.* Ebenda, Bd. VII, S. 11, 1900.



Bei 40 mgr. pro Kilo sterben die Thiere nach ihm nach 1/2 Stunde und bei 27 mgr. konnte er keine Wirkung bemerken. Meine mit frisch bereiteter, 1 %-iger Lösung an gesunden, gleichmässig genährten Kaninchen angestellten Versuche gaben aber ganz andere Resultate, die ich in der nächststehenden Tabelle zusammenstelle.

Subcutane Jodcyanvergiftung bei Kaninchen.

Nr	Körpergewicht in gr.	CNJ in mgr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
1	1527	15,3	10	—	Keine deutliche Erscheinung.
2	1320	13,2	»	—	» » »
3	1140	17,1	15	—	Schwache Erscheinung.
4	1270	19,0	»	—	Schwere »
5	1197	23,9	20	—	Nach 2' Krämpfe, Seitenlage. Nach 25' Erholung.
6	1310	26,2	»	—	» 3' » » » 30' »
7	1516	30,3	»	—	» 10' » » » 1 h. »
8	1530	38,3	25	+	» 3' » » » 3 h. Tod.
9	1050	26,3	»	+	» 3' » » » 25' »
10	1002	30,1	30	+	» 3' » » » 10' »

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die minimale toxische Dosis des Jodcyans bei Kaninchen 15 mgr. pro Kilo und die *minimale letale Dosis 25 mgr. pro Kilo ist.* Nach dem Moleküargewicht berechnet, entsprechen 25 mgr. Jodcyan 4,4 mgr. Blausäure. Nach Lang und Meurice beträgt die absolute letale Dosis der Blausäure bei subcutaner Injection bei Kaninchen 3 mgr. pro Kilo. Das Jodcyan ist also etwa 1 1/2mal weniger giftig, als die in ihm enthaltene Blausäure.

Hier sei es noch bemerkt, dass die alte, gelblich gefärbte Lösung des Jodcyans einigermassen ihre Toxicität einzubüssen scheint. So konnte ein Thier 20 mgr. pro Kilo der alten Lösung ohne irgend welche merkbare Erscheinungen vertragen, und ein anderes Thier ist zwar an einer Gabe von 30 mgr. pro Kilo gestorben, aber sehr langsam erst nach einer Stunde.

Von allgemeinen Vergiftungssymptomen war zunächst zu bemerken, dass die Respiration schon ein paar Minuten nach der Injection tiefer und frequenter wurde. Die Thiere werden unruhig und bekommen plötzlich Krämpfe, manchmal unter Schreien, worauf klonische Zuckungen folgen. Sie liegen jetzt auf der Seite und die Athmung wird langsamer und weniger tief. Bei der schweren Vergiftung verschwinden die Cornealreflexe, erweitert sich die Pupille ad maximum und wird die Athmung sehr langsam und oberflächlich. Die Thiere gehen in diesem Stadium entweder zu Grunde, d. h. die Athmung steht zunächst still und dann auch das

Herz, oder kommen allmählig zu sich. indem zuerst die Respiration frequenter wird und die Reflexe wiederkehren.

Die ganzen Vergiftungsvorgänge dauern trotz der sehr heftigen Erscheinungen nicht sehr lang. In den meisten Fällen verlaufen sie innerhalb einer Stunde. Die Thiere verhalten sich bald beinahe normal.

Der Harn der vergifteten Thiere zeigt, wie bei den anderen Cyanverbindungen, deutliche Rhodanreaction, die am nächtsten Tage der Injection erscheint und allmählig verschwindet. Weder Blutfarbstoff noch Eiweiss wurden im Harn nachgewiesen.

Im Anschluss der subcutanen Injection wurden einige Versuche mit intravenöser Injection angestellt. Die Ergebnisse sind folgende :

Intravenöse Jodcyanvergiftung bei Kaninchen.

Nr	Körpergewicht in gr.	CNJ in mgr.		Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
		im ganzen	pro Kilo		
11	1380	10,0	6,5	—	Sofort Seitenlage, nach 7′ beinahe normal.
12	1210	12,0	10,0	—	» » » 25′ » »
13	1500	20,0	13,3	—	» » » 40′ » »
14	1237	18,6	15,0	+	» » » 4′ Athemstillstand.

Bei dieser Vergiftungsweise beträgt *die minimale tödtliche Dosis des Jodcyans 15 mgr. pro Kilo,* welche 2,6 mgr. Blausäure entspricht.

Die Erscheinungen treten hier so stürmisch ein, sodass die Thiere während der Injection typische Athembeschwerden und Krämpfe bekommen und sofort in allgemeine Parese verfallen. Der Verlauf der Vergiftung ist sehr rapid, die Thiere wachen bei subletalen Gaben schon in wenigen Minuten von so schweren Symptomen auf.

III.

Am Schluss seiner mit zahlreichen Substanzen angestellten Entgiftungsversuche sagt VERBRUGGE : « En général, plus un nitrile agit rapidement, moins est marqué le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite » (l. c., p. 197). Wie wir sehen, wirkt unsere Substanz selbst bei der subcutanen Application sehr rasch und daher war eine ausgesprochene Entgiftung durch Thiosulfat von vornherein nicht zu erwarten. Es wurden folgende 3 Arten von Versuchen angestellt, nämlich :

1. Die Thiere erhalten zuerst eine gewisse Menge Natriumthiosulfatlösung subcutan an einer Körperhälfte und nach gewisser Zeit Jodcyanlösung an der anderen Körperhälfte. Die erstere Lösung enthält 10 Proc. Natriumthiosulfat in krystallwasserfreiem Zustande und die letztere



1 Proc. Jodcyan. Die Zeitdauer zwischen beiden Injectionen variirte zwischen 15 und 35 Minuten.

Zuerst Thiosulfat, dann Jodcyan.

Nr	Körpergewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Zeitdauer zwischen beider Injectionen	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
15	1553	1	30	30′	—	Nur starke Dyspnoë.
16	918	1	30	30′	—	Nach 2′ schwere Erscheinung, nach 35′ normale Lage.
17	1238	1	30	15′	—	Nach 5′ schwere Erscheinung, nach 40′ normale Lage.
18	1072	1	35	35′	—	Nach 4′ schwere Erscheinung, nach 1 h. 15′ normale Lage.
19	890	1	40	35′	+	Nach 2′ schwere Erscheinung, nach 7′ Athemstillstand.
20	1152	1	40	30′	+	Nach 7′ schwere Erscheinung, nach 13′ Athemstillstand.
21	1112	1	40	15′	+	Nach 3′ schwere Erscheinung, nach 10′ Athemstillstand.

Durch diese Anordnung kann man die tödtliche Dosis von 25 mgr. bis auf 40 mgr. pro Kilo erhöhen. *Die Thiere vertragen dabei 35 mgr. pro Kilo, d. h. 1,4 fache der minimalen tödtlichen Dosis.*

2. Die Entgiftungskraft des Natriumthiosulfats tritt viel deutlicher zu Tage, wenn man die beiden Substanzen, Gift und Gegengift, vorher extra corpus mischt. Die Mischung geschah erst in der Spritze und wurde gleich eingespritzt.

Thiosulfat und Jodcyan werden vorher gemischt.

Körpergewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
1173	0,46	40	—	Nach 4′ Seitenlage, nach 25′ allmahlig Erholung.
1272	1,07	50	—	» 5′ » » 25′ » »
1300	0,94	60	+	» 3′ » » 20′ Tod.

Es ergiebt sich daraus, dass *die Thiere bei diesem Verfahren 2 fach tödtliche Dosis des Jodcyans vertragen.*

3. Um zu untersuchen, ob die Mischung der beiden Substanzen durch Stehen weitere Veränderung erfährt und somit die Toxicität derselben noch mehr herabgesetzt wird, wurde sie gewisse Zeit lang stehen gelassen. Schon nach einer Nacht entstand in ihr ein feiner weisser Niederschläg, welcher sich wegen seiner Löslichkeit in Schwefelkohlenstoff als Schwefel herausstellten. Aber die Wirkung der Mischung war von der frisch bereiteten nicht besonders verschieden.

Die Mischung beider Substanzen wurde stehen gelassen.

Nr	Körper-gewicht in gr.	$Na_2S_2O_3$ pro Kilo in gr.	CNJ pro Kilo in mgr.	Zeitdauer des Stehens	Tod + Leben —	BEMERKUNGEN
25	1212	1,8	60	1 Nacht	—	Nach 4' Seitenlage, nach 40' normale Lage.
26	870	0,6	60	»	+	Nach 2' Seitenlage, nach 8' Tod.
27	1085	1,95	65	5 Tage	+	» 5' » » 1 h. 30' Tod.

Das Entgiftungsvermögen des Thiosulfates ist bei diesen Versuchen beinahe dasselbe wie bei der letzten Versuchsreihe.

IV.

Es fragt sich nun weiter, was für ein Vorgang bei dem Zusammentreffen dieser beiden Körper stattfindet. Aus der Untersuchung von MEINEKE(1) geht hervor, dass das Jodcyan durch Natriumthiosulfat vollständig reducirt wird und als Umsetzungsproducte einerseits Natriumjodid und Cyannatrium und andererseits Tetrathionat und Sulfat zu nennen sind. Dies bezieht sich aber nur auf den Fall, wo Thiosulfat nicht in Ueberschuss vorhanden war (nach MEINEKE treten bei neutraler Reaction 3 Moleküle Jodcyan mit 5 Molekülen Thiosulfat in Wechselwirkung). Weil bei unserem Falle Thiosulfat in grösserer Quantität vorhanden ist, so müssen die entstandenen Substanzen noch weiterer Umsetzung unterliegen.

MEURICE (l. c., p. 29) hat in einer äquimolecülären Mischung des Natriumthiosulfats und Cyankaliums oder der gewissen Nitrilverbindung schon nach 15—30 Minuten einen deutlichen Rhodangehalt constatirt. Beim Jodcyan konnte ich in einer Mischung mit Thiosulfat neben dem Freiwerden des Schwefels auch das Vorkommen der Sulfocyansäure nachweisen. Die Sache kann also hier so aufgefasst werden, dass das Jodcyan zuerst in Blausäure reducirt und die letztere weiter zum Rhodan sulfurirt wird.

Aus seiner Beobachtung, dass « die stomacale Beibringung von Gift und Gegengift, die für eine directe chemische Wechselwirkung die günstigsten Bedingungen setzt, lange nicht so gute Erfolge lieferte als jene Anordnung, wo die Blausäure vom Darmtract, das Thiosulfat von der Haut aus in den Kreislauf tritt », und aus dem Versuche, wo eine

(1) MEINEKE : *Jodcyan und unterschwefligsaures Natron.* Zeitschrift für anorganische Chemie. Bd. II, S. 157, 1892.

Mischung von Blausäure und Thiosulfat sich schädlich zeigte, schliesst LANG, dass beim Entgiftungsvorgang die oxydative oder irgend welche unbekannten Eigenschaften des Organismus mitwirken.

Bei der Beschreibung seiner 5. Versuchsreihe (Blausäure und Antidot werden per os beigebracht) sagt LANG aber : « Da die Einwirkung des Thiosulfates auf Cyankalium in der Eprouvette nur langsam abläuft, war nicht zu erwarten, dass in den Magen gelangte Blausäure bei ihrer grossen Resorbirbarkeit lange genug darin verweilt, um der Einwirkung nachträglich beigebrachten Thiosulfate in erheblicherem Umfang zu unterliegen. » Aus seinen Daten sieht man, dass, trotzdem das Gegengift eine Minute nach der Giftdarreichung beigebracht wurde, doch noch über 2 fach tödtliche Dosis entgiftet worden ist.

In diesem Falle ist es nicht unannehmbar, dass ein Theil der Blausäure schon im Magen vor der Resorption mit dem Gegengift in Verbindung getreten ist.

Wir haben oben gesehen, dass Thiosulfat, wenn es vor der Injection mit dem Gift zusammengebracht wird, viel stärker entgiftend wirkt, als wenn beide Körper getrennt injicirt werden. Es weist darauf hin, dass dieser Vorgang ebenfalls extra corpus geschehen kann. Der Nachweis der Sulfocyansäure (siehe oben) liefert dazu einen directen Beweis.

Wie man es oft bei den verschiedenen chemischen Umsetzungen z. B. bei der Aetherisirung des Alkohols durch Schwefelsäure begegnet, ist diese chemische Umsetzung d. h. die Sulfurirung der Blausäure unvollkommen, und eine Menge Blausäure bleibt ungebunden, woraus sich jene nicht sehr hohe Entgiftungskraft des mit dem Gifte gemischten Thiosulfats erklären lässt.

Die Hauptergebnisse meiner Untersuchung können folgendermassen zusammengestellt werden :

1. Das Jodcyan zersetzt sich sehr leicht, z. Beisp. bei der Gegenwart des Alkalicarbonats. Dies scheint auch intra vitam der Fall zu sein, sodass seine Giftwirkung als Blausäurewirkung zu betrachten ist.

2. Das Natriumthiosulfat besitzt die Fähigkeit, die Thiere gegen sicher tödtliche Dosen des Jodcyans zu schützen.

3. Diese Entgiftung beruht auf der Bildung der Sulfocyansäure. Es ist wenigstens theilweise rein chemischer Natur und geschieht ebenfalls extra corpus.

Gent, im April 1900.

Travail fait a la clinique du Prof. Bondet et au laboratoire de M. Arloing.

Sur la toxicité des exsudats pathologiques des séreuses

PAR

M. Paul COURMONT, de Lyon.

Depuis plusieurs années nous avons poursuivi des recherches sur la toxicité expérimentale des exsudats pathologiques des séreuses. Nous pensions trouver des différences intéressantes selon la nature de l'épanchement : inflammatoire ou non; la nature de l'infection (tuberculose, cancer, etc.), et arriver peut-être à des conclusions utiles au diagnostic ou au pronostic de la maladie causale.

Pour atteindre un tel but un très grand nombre d'observations seraient nécessaires; sur leur ensemble s'établiraient peut-être d'intéressantes déductions sur le mécanisme d'infection et de défense des séreuses et leur rôle d'émonctoire dans certaines intoxications. De même que le liquide d'œdème paraît constituer dans certains cas une décharge utile du système vasculaire dans certaines cardiopathies ou maladies rénales, les épanchements des séreuses pourraient jouer un rôle de même sens et n'être pas seulement les produits d'un trouble de circulation ou de nutrition de ces organes.

Les faits que nous apportons ici ne sont pas assez nombreux pour confirmer ou infirmer ces données hypothétiques; mais ce sont des faits, et comme tels ils ne sont peut-être pas inutiles à enregistrer et à rapprocher de ceux que nous connaissons sur la toxicité du sérum sanguin dans les diverses maladies. La synthèse viendra plus tard.

Les travaux des auteurs sur la question qui nous occupe, sont peu

nombreux. CASTELLINO(1) a publié un travail considérable sur la toxicité des sérums et exsudats pathologiques. Il pense que le pouvoir toxique est en rapport avec le pouvoir globulicide et coagulant du sang, avec la rapidité de coagulation et l'abondance de la fibrine. La *nucléine* agissant comme zymogène du ferment de la fibrine et mise en liberté par les processus hémolytiques, jouerait le principal rôle dans cette toxicité. Nous n'avons pu nous procurer ce travail; nous croyons que ces conclusions visent surtout le sérum sanguin.

A part cette étude nous ne connaissons que quelques cas isolés et de peu d'importance sur le sujet qui nous occupe. Les travaux des auteurs ont porté en général soit sur le sérum sanguin(2) soit sur les liquides d'œdème(3).

I. — Technique expérimentale.

Nous nous sommes adressés aux liquides les plus divers : épanchements inflammatoires de la plèvre ou du péritoine, hydrothorax, ascites des cirrhoses, etc.

Ces liquides ont toujours été employés frais, dans les 48 heures, pour éviter soit les altérations microbiennes, soit les diminutions de toxicité que pourraient éprouver ces sérums pathologiques comme cela a été prouvé pour le sérum sanguin(4).

Toutes les fois que nous avons pu, une analyse chimique de ces liquides a été faite.

Il va sans dire que le diagnostic clinique et bactériologique et l'évolution de la maladie ont toujours été notés avec soin.

Nous avons recherché la toxicité de ces liquides pour deux espèces animales : le lapin et le cobaye.

Chez le lapin nous avons presque toujours recherché la *toxicité expérimentale immédiate* par injection dans le système veineux poursuivie jusqu'à la mort.

Chez le cobaye nous avons cherché le plus souvent la *toxicité vraie,* en injectant à la fois dans le péritoine une seule dose rapidement mortelle.

(1) CASTELLINO : *Sulla tossicita del siero di sangue, dei trassudati, exsudati.* Milan-Vallardi, 1895, extr. de Il Morgagni, 95.

(2) Une des études les plus complète parue sur la toxicité des sérums normaux ou pathologique est la thèse de DUMAREST. (Lyon 1897.)

(3) Voir : BOUSQUET : Thèse de Paris, 1899; DUPIN DE LAFFORCADE : *Toxicité des liquides d'œdème.* Thèse de Toulouse, 1890 : CARRIÈRE : Soc. Biol., 3 juin 1899.

(4) Voir : Th. de DUMAREST, p. 43.



Enfin, dans certaines expériences nous avons noté les résultats d'inoculations minimes mais répétées de liquides de pleurésie tuberculeuse.

Pour la recherche de la toxicité expérimentale chez le lapin, nous avons injecté dans la veine de l'oreille, le liquide total, sans aucune modification, après l'avoir cependant filtré sur papier et séparé du caillot, lorsqu'il s'en formait un.

Comme technique expérimentale nous avons toujours employé à peu de chose près celle que conseillent GUINARD, et DUMAREST dans sa thèse sur les sérums sangnins(1) : emploi d'une burette à robinet contenant le liquide à injecter à une hauteur de 40 centimètres environ au dessus de l'animal et reliée par un tube en caoutchouc à l'aiguille introduite dans la veine marginale de l'oreille.

Quant à la vitesse d'écoulement, nous nous sommes efforcés d'obtenir une vitesse moyenne de 3 à 5 c.c. par minute, en respectant les ralentissements dûs aux changements de pression circulatoire par actions vasomotrices chez l'animal, et en modérant les accélérations dues à une cause inverse. Cependant dans quelques expériences (liquides d'ascite des cirrhoses) une vitesse plus grande a été atteinte lorsque l'hypotoxicité de l'exsudat paraissait très marqué.

Deux objections pourraient être faites à l'heure actuelle à cette technique générale.

La première c'est que la mort peut survenir par le mécanisme des coagulations intra-cardiaques et non par toxicité chimique.

MM. JOFFROY et SERVEAUX(2) ont insisté sur ce point, et M. HAYEM(3) a montré que le sérum exogène peut tuer par coagulation et thrombose de l'artère pulmonaire et que le rôle nocif pourrait n'être dû qu'à des substances coagulantes et non toxiques par elles-mêmes.

D'autre part, MAIRET et BOSC(4), à la suite de nombreuses expériences sur la toxicité des sérums purs ou additionnés de substances anticoagubles, ont démontré que la toxicité vraie d'un sérum est partiellement solidaire de la propriété coagulatrice et due vraisemblablement à des substances analogues. Nous n'avons donc ajouté à nos liquides séreux aucune substance chimique (sulfate de soude) ni organique (extrait de sangsues) pour neutraliser ce pouvoir coagulant. Ce que nous cherchions,

(1) Loc. cit., p. 16.

(2) JOFFROY et SERVEAUX : Arch. de méd. exp., 95.

(3) HAYEM : Soc. de Biol., 1893-94, p. 230 et 295.

(4) Soc. de Biol., 16 mai 1894 et 25 juillet 1896.

c'est la toxicité globale de nos liquides, même si elle est due à des substances à la fois coagulantes et toxiques.

Tous nos essais devant être comparatifs nous n'avons voulu en rien altérer nos sérosités par l'adjonction des substances dont l'effet anticoagulant pourrait accompagner d'effets antitoxiques ou au contraire favorisantes. Nous ne nions point d'ailleurs la valeur des objections d'HAYEM, de JOFFROY.

Une autre objection serait relative au pouvoir osmotique de ces liquides séreux. On tend à admettre à l'heure actuelle que pour supprimer l'osmotoxicité d'un liquide injecté dans le sang il faut le ramener à l'isotonie avec ce dernier milieu ; sans cela on aurait une toxicité trop forte égale à la somme de la toxicité vraie et de l'osmotoxicité, sans parler de l'augmentation de toxicité vraie des substances dissoutes en solutions non isotoniques(1).

A une pareille objection nous répondrons surtout que la plupart de nos recherches ont été faites à un moment où ces notions n'étaient pas encore admises. De plus, les sérums pathologiques sont certainement des liquides dont le point de congélation n'est pas, en général, très différent de celui du sang du lapin et qui doivent être à peu de chose près isotoniques avec celui-ci.

En tout cas nos résultats seront toujours comparables entre eux et à ceux qui ont été obtenus jusqu'ici par la même méthode pour la toxicité des sérums pathologiques.

Le point le plus intéressant est certainement de comparer les données obtenues avec les exsudats de diverse origine : tuberculeux, cancéreux, brightiques, etc. Cela seul conduira peut-être à des conclusions diagnostiques et pronostiques précises.

Nous diviserons donc cette étude d'après l'étiologie certaine ou probable de l'affection, d'abord pour les exsudats pleuraux, ensuite pour les exsudats péritonéaux.

II. — Toxicité expérimentale chez le lapin.

Nous avons indiqué notre technique ; elle a été la même pour tous les animaux, nous n'en reparlerons pas.

L'autopsie des animaux a toujours été faite ; dans tous les cas il y avait dilatation vasculaire et cardiaque, exsudation hémorrhagique des séreuses, congestion péritonéale ; foie et rate tuméfiés et gorgés de liquide ; souvent caillots noirs intra-cardiaques.

(1) CLAUDE et BALTHAZARD. Journ. de physiol. et path. gén. 1899 et 1900.

Les incidents relevés au cours de l'injection n'ont jamais offert rien de spécial : convulsions, à des moments variables, exorbitis, accélération, puis ralentissement des mouvements respiratoires.

Tous ces faits banaux n'ont pas été reproduits ci-après dans nos observations, sauf incident spécial.

La diurèse des lapins en expérience n'a jamais été assez considérable pour modifier le résultat.

A) EXSUDATS PLEURAUX.

1° Exsudats d'origine tuberculeuse.

Le diagnostic de pleurésie tuberculeuse a été posé soit par les inoculations au cobaye, soit par la clinique seule, cette dernière ne donnant évidemment que des indications de probabilité.

Voici d'abord deux observations où le diagnostic de certitude a été posé par la tuberculisation de cobayes par inoculation du liquide pleural.

OBSERVATION I. — Troll..., N° 15, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie à frigore, à grand épanchement; de plus de cinq semaines de durée (la malade quitte l'hôpital, non guérie, au bout de ce temps).

Ponction au bout d'un mois.

Inoculation au cobaye positive au point de vue de la tuberculose.

Toxicité : Lapin de 2100 gr. Quantité injectée : 55 gr. Vitesse : 4 c.c. par minute. C. T. : 21 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1020.	Chlorures	6,80.
Réaction	alcaline.	Fibrine	0,09.
Urée	traces.	Albumines	29,34 gr.
Phosphates	0,18 gr.		

OBSERVATION II. — Ros... Laure, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie post-grippale à grand épanchement; durée de plus de cinq semaines : au bout de ce temps la malade quitte l'hôpital bien que non guérie et ayant encore de la fièvre.

Ponction au bout d'un mois.

Inoculation au cobaye positive suivie de tuberculisation de l'animal.

Toxicité : Lapin de 2500 gr. Quantité injectée : 55 c.c. Vitesse : 3 à 4 c.c. par minute. C. T. : 22 c.c. par kgr.

Analyse chimique : n'a pu être faite; mais le liquide est *très fibrineux* et donne au repos de gros flocons.

Dans les observations qui suivent la nature tuberculeuse de l'exsudat est très probable d'après l'allure clinique, mais sans qu'on en aît la certitude bactériologique, soit que l'inoculation au cobaye n'ait pas été faite, soit qu'elle soit restée négative. Lorsque la clinique indiquait la nature tuberculeuse d'un épanchement, nous n'avons pas réformé ce diagnostic en cas de résultat négatif de l'inoculation au cobaye; ces

résultats négatifs peuvent se rencontrer, en effet, même dans les pleurésies notoirement tuberculeuses.

OBSERVATION III. — Bernol..., Salle St Augustin.

Pleurésie à très grand épanchement, de 6 mois de durée, avec rétraction étendue de la paroi costale après la guérison.

Ponctions répétées. — Celle dont le liquide a été injectée a été faite au 4e mois.

Toxicité: Lapin de 2200 gr. Quantité injectée : 80 c.c. Vitesse : 3 à 4 c.c. par minute.

C. T. : 36 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Réaction	neutre.
Aspect	jaune à fluorescence légèrement verdâtre.
Densité	1017.
Urée	?
Peptones	Rien de bien caractéristique.
Chlorures en NaCl	6,31.
Phosphates en P^2O^5	0,17.
Fibrine	0,14.
Albumines	36,08.

OBSERVATION IV. — X..., No 52, Salle St Augustin.

Pleurésie à frigore, à très grand épanchement; chronique, cliniquement tuberculeuse. Guérison.

Ponctions répétées.

Toxicité, 17 mars 1898 : Lapin de 4250 gr. Quantité injectée : 145 c.c. Vitesse : 5 c.c. par minute.

C. T. : 33 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune citrin.
Aspect	limpide, ne présentant pas de difficulté à la filtration.
Réaction	franchement alcaline; mousse abondamment par agitation. Bulles persistantes.
Densité	1022.
Urée	?
Peptones	caractérisées.
NaCl	7,59 gr. par litre.
P^2O^5	0,13 gr. par litre.
Fibrine	0,42 gr.
Albumines totales	44,90 gr.

OBSERVATION V. — X..., No 10, Salle B, TEISSIER.

Pleurésie secondaire chez une cardiaque. Mort.

A l'autopsie : adhérences, fausses membranes; petit tubercule crétacé au sommet des poumons.

Ponction, le 25 juin 1898.

Toxicité : Lapin de 2700 gr. Quantité injectée : 70 c.c. Vitesse 3 à 7 c.c.

C. T. : 26 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1014.	Urée	traces.
Couleur	jaune.	Peptones	caractérisées.
Fibrine	0,72.	Phosphates en P^2O^5	0,11.
Albumines	35,30.	Chlorures en NaCl	6,80.

OBSERVATION VI. — X..., N° 36, Salle des 4 femmes. (Serv. de M. le prof. TEISSIER.)
Pleurésie fébrile à grand épanchement récidivant. Mort. Pas d'autopsie.

Ponction le 23 mai 1898.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 46 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute. C. T. : 20 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1019.	Urée	?
Réaction	neutre (faiblem^t^ acide).	NaCl	5,86 gr.
Albumines totales	50,06 gr.	P^2O^5	0,18 gr.
Fibrine	0,24 gr.		

2° Exsudats pleuraux non tuberculeux.

A) *Pleurésies inflammatoires.* — Nous n'avons pu expérimenter sur des exsudats de pleurésie séreuse non tuberculeuse et due à une cause déterminée : pneumocoque, streptocoque, etc.

Nous n'apportons qu'une observation curieuse de pleurésie à frigore, très bénigne, presque apyrétique, où la guérison a été rapide et où rien ne laisse supposer l'origine tuberculeuse.

Précisément c'est dans ce cas que nous avons rencontré une des toxicités minima de ce travail.

OBSERVATION VII. — Lef..., N° 10, Salle St Augustin.

Pleurésie séro-fibrineuse aiguë de moins d'un mois de durée, apyrétique au bout de quelques jours ; guérison ; aucun signe de tuberculose ; pas de présomption clinique.

Ponction au 24e jour le 24 mai 1898.

Toxicité : Lapin de 1600 gr. Quantité injectée : 225 c.c. Vitesse : 5 à 6 c.c. par minute. C. T. : 144 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1016.	Urée	?
Réaction	neutre.	NaCl	4,90 gr.
Albumines totales	40,80 gr.	P^2O^5	0,13 gr.
Fibrine du 1er jour	0,16 gr.		

B) *Exsudats pleuraux chez les brightiques.* — Nous avons trois observations de ce genre ; pour chacune d'elles nous avons des toxicités bien différentes.

OBSERVATION VIII. — Mal de Bright chronique [1].

Pleurésie séreuse secondaire. Pas de tuberculose. Autopsie confirmative.

---

(1) Ce cas est emprunté pour la partie non expérimentale à un travail de CHATIN sur la pathogénie des épanchements chez les brightiques. Revue de Méd., juin 1909.



C. T. : 30 c.c.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION IX. — Ren..., N° 29, Salle St Augustin.

Mal de Bright; myocardite. Pleurésie secondaire chronique à grand épanchement; légèrement hémorrhagique. — Ponctions répétées.

1e expérience. — *Ponction* du 13 avril 1898.

Toxicité : Lapin de 1700 gr. Quantité injectée : 75 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute.

C. T. : 41,6 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Aspect	couleur rougeâtre ; un peu de sang déposé.
Densité	1013.
Albumines	29,30 gr.
Fibrine	0,08 gr.
Urée	traces.
NaCl	6,20 gr.
Phosphates	0,15 gr.

2e expérience. — *Ponction* du 14 juin 1898.

Toxicité : Lapin de 2150 gr. Quantité injectée : 90 c.c. Vitesse : 4 c.c. par minute.

C. T. : 42 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1017.	Urée	?
Couleur	jaune foncé.	Peptones	rien de précis.
Fibrine	0,06.	Chlorures	8,17.
Albumines	29,15.	Phosphates	0,19.

Il est intéressant de voir ces deux expériences faites avec des exsudats de même provenance et de même composition, à un mois de distance, donner exactement la même toxicité. C'est tout au moins une preuve de la confiance assez grande qu'on peut avoir dans la technique donnant ces résultats.

OBSERVATION X. — X..., N° 12, Salle St Augustin.

Myocardite. Mal de Bright. Hydrothorax secondaire, d'abord unilatéral, puis bilatéral.

Ponction, le 9 mai 1898.

Toxicité : Lapin de 2200 gr. Quantité injectée : 45 gr. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 20 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Densité	1011.	Urée	traces.
Réaction	neutre.	Peptones	?
Albumines	11,52 gr.	Phosphates	0,16 gr.
Fibrine	traces.	Chlorures	5,08 gr.

B) *Exsudats divers.* — Dans un cas de pleurésie hémorrhagique chez un lymphadénique, nous avons eu les résultats suivants :



Observation XI. — X..., Lymphadénie généralisée (ganglions, foie, rate).

Pleurésie secondaire, à épanchement moyen, hémorrhagique, ponctionné plusieurs fois.

Ponction du 13 février 1896 (3e ponction).

Le liquide hémorrhagique ensemencé en bouillon est absolument stérile.

Toxicité : Lapin de 2100 gr. Quantité injectée : 100 c.c. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 47 c.c.

Pas d'analyse chimique.

Nous avons observé un cas de pleurésie sarcomateuse secondaire à un sarcome de l'ovaire généralisé.

Observation XII. — X..., Salle St Paul.

Pleurésie secondaire à un sarcome de l'ovaire généralisé au péritoine.

Ponction le 12 juillet 1895.

Liquide clair comme de l'eau de roche.

Toxicité : Lapin de 1950 gr. Quantité injectée : 237 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 121,5 c.c. par kgr.

Analyse chimique n'a pas été faite, mais voir, à l'observation XXI, la toxicité et l'analyse de liquide péritonéal de la même malade qui présentait le même aspect physique et était de même nature.

B) EXSUDATS PÉRITONÉAUX.

Nous les diviserons comme les précédents en exsudats tuberculeux et non tuberculeux.

1° Exsudats tuberculeux.

Nous avons observé deux cas de péritonite tuberculeuse où l'opération ou l'autopsie sont venu rendre ces diagnostics indiscutable.

Dans le premier cas, concernant un tuberculeux cachectique, la toxicité a été peu élevée.

Observation XIII. — Revil... S..., Salle St Augustin, N° 43.

Tuberculose pulmonaire et pleurale. Etat cachectique. Tuberculose péritonéale avec ascite. Antopsie confirmative.

Ponction le 29 mars 1898.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 90 c.c. Vitesse : 4 c.c.

C. T. : 39 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Aspect	jaune clair.	Urée	?
Réaction	légérement alcaline.	Peptone	?
Densité	1018.	NaCl	6,57 gr.
Fibrine	0,07 gr.	P^2O^5	0,12 gr.
Albumine	25,80 gr.		

Dans l'observation suivante il s'agit d'une péritonite tuberculeuse à forme curable, chez un jeune sujet; la toxicité a été bien moins forte que dans la précédente.



OBSERVATION XIV. — X..., Salle Gensoul.

Péritonite tuberculeuse ascitique. (Diagnostic confirmé par l'opération de la laparotomie.)

Ponction le 25 janvier 1896.

Toxicité : Lapin de 2300 gr. Quantité injectée : 187 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 81,3 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune ambre.	Urée	néant.
Réaction	alcaline.	M. grasses	traces.
Densité	1017.	Chlore	1,80 gr.
Albumine	18 gr.	NaCl	3,40 gr.

Voici maintenant deux observations dans lesquelles la nature tuberculeuse de l'épanchement est simplement probable.

OBSERVATION XV. — X..., N° 45, Salle St Augustin.

Ascites d'origine probablement tuberculeuse.

Ponction le 20 octobre 1899.

Toxicité : Lapin de 2750 gr. Quantité injectée : 66 c.c. Vitesse : 3,3 c.c.

C. T. : 24 c.c. par kgr.

Analyse chimique :

Couleur	jaune verdâtre.	Albumines	37,45 gr.
Densité	1021.	Urée	présence.
Fibrine	traces appréciables.		

OBSERVATION XVI. — X..., N° 9, Salle B., TEISSIER.

Pleuro-péritonite probablement tuberculeuse.

Ponction le 28 août 1897.

Toxicité : Lapin de 2700 gr. Quantité injectée : 80 c.c. Vitesse : 3 à 7 c.c.

C. T. : 38 c.c.

Pas d'analyse chimique.

2° Ascites non tuberculeuses.

Nous avons expérimenté dans quatre cas d'ascite simple par cirrhose du foie.

OBSERVATION XVII. — Cirrhose atrophique de Laennec. Ascite.

Ponction le 20 avril 1898.

Toxicité : Lapin de 2860 gr. Quantité injectée : 275 c.c. Vitesse 4 c.c.

C. T. : 96 c.c.

Analyse chimique :

Volume	480 c.c.	Urée	0,82 gr.
Densité	1010.	Phosphates	0,18 gr.
Albumine	12,65 gr.	NaCl	4,56 gr.
Fibrine	traces.		

OBSERVATION XVIII. — Cirrhose alcoolique atrophique. Ascite.

Ponction le 30 août 1897.

Liquide citrin clair, non fibrineux, pas de coagulum.



Toxicité : Lapin de 4600 gr. Quantité injectée : 330 c.c. Vitesse : 7 c.c. par minute.

C. T. : 71 c.c.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION XIX. — Cirrhose atrophique de Laennec. Ascite.

Ponction le 3 décembre 1895.

Toxicité : Lapin de 2000 gr. Quantité injectée : 250 c.c. Vitesse : 10 c.c. par minute.

C. T. : 125 c.c. par kgr.

Pas d'analyse chimique.

OBSERVATION XX. — Cirrhose hypertrophique avec ictère. Troubles d'intoxication générale. Ascite.

Ponction le 30 mars 1896.

Toxicité : Lapin de 2230 gr. Quantité injectée : 300 c.c. Vitesse : 6 c.c.

C. T. 134.

Pas d'analyse chimique. Le liquide retiré de l'abdomen est brun noirâtre, sale et donne la réaction des pigments biliaires.

OBSERVATION XXI. — X..., Salle St Paul.

Sarcome de l'ovaire généralisé au péritoine. Ascite, pleurésie.

Ponction le 2 juillet 1895.

Toxicité : Lapin de 1710 gr. Quantité injectée : 230 c.c. Vitesse : 5 c.c.

C. T. : 134. c.c.

Analyse chimique :

Clair et limpide comme de l'eau de roche.

Réaction	alcaline.	Albumine	2,50 gr.
Densité	1006.	Chlore	0,20 gr.
Urée	néant.	NaCl	0,35 gr.
M. grasses	traces.		

III. — Toxicité pour le cobaye du liquide des pleurésies tuberculeuses.

A) *A doses massives.* — Il est de notion courante qu'un cobaye de 400 à 500 grammes peut supporter une injection intra-péritonéale de 30 gr. de liquide de pleurésie séro-fibrineuse. A l'heure actuelle, pour rechercher la nature tuberculeuse des pleurésies, nous injectons toujours cette dose, et l'animal résiste généralement bien; nous l'avons constaté plus de 50 fois. La toxicité de tels exsudats est donc, chez le cobaye et par injection intrapéritonéale ou même sous-cutanée, inférieure à 60 c.c. pour 1 kilogramme d'animal.

B) *A doses très petites mais répétées.* — Nous avons constaté qu'il n'en est plus de même si les inoculations sont faites à des doses bien moindres, mais en plusieurs fois et répétées, au lieu d'être faite en une seule fois et à forte dose. Nous avons constaté ce fait paradoxal plusieurs fois en essayant d'imprégner des cobayes avec des exsudats pleurétiques.



L'expérience suivante est frappante à ce point de vue.

EXPÉRIENCE I (avril 1896). — Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. Le liquide est recueilli en flacon aseptique; on s'assure de sa stérilité par ensemencement en bouillon.

1° Inoculation à un cobaye de 400 gr. de 25 c.c. de ce liquide. Tuberculisation discrète de l'animal en 5 semaines. Ce fait prouve : d'abord la nature de la pleurésie ; ensuite la tolérance du cobaye pour 25 c.c. en injection intrapéritonéale.

2° Après avoir laissé reposer le même liquide, on l'injecte à 7 cobayes, du poids moyen de 500 à 600 gr., sous la peau de la cuisse, par doses de 1 c.c. ou 1/2 c.c.

Chaque cobaye est pesé avant les injections; celles-ci sont répétées d'abord tous les trois jours.

En 7 jours le plus gros de ces cobayes meurt, n'ayant reçu que 1 c.c. en tout, en deux injections de 1/2 c.c.

En 9 jours, les 6 autres cobayes ont reçu 1 1/2 c.c. et ont perdu en poids respectivement : 170 gr., 70 gr., 110 gr., 160 gr., 50 gr. et 110 gr.

Le 10e jour, mort de deux nouveaux cobayes (ils n'ont reçu que 1 1/2 c.c. en tout).

Le 11e jour, mort d'un nouveau cobaye (même dose totale).

Dans la suite les injections ont été continuées : un seul des cobayes a résisté au bout d'un mois, ayant reçu en tout 9 1/2 c.c. de liquide pleural.

L'autopsie des cobayes morts a toujours révélé les mêmes lésions : congestion péritonéale intense; rate et foie normaux, sauf une congestion intense; poumons congestionnés. Ganglions lombaires légèrement tuméfiés.

Lorsque nous avons examiné l'estomac, nous avons toujours trouvé la muqueuse congestionnée et avec infiltration en certains points de petites hémorrhagies sous-muqueuses, apparentes sous forme de petites taches noires irrégulières.

En aucun point de l'organisme nous n'avons trouvé trace de lésions infectieuses (œdème, abcès, etc.) ni tuberculeuses.

Le sang du cœur de ces cobayes, ensemencé ne donne pas de culture.

Les petits ganglions tuméfiés inoculés sous la peau d'autres cobayes ne leur donnent pas de tuberculose.

Il ne s'agit donc pas d'une infection accidentelle opératoire ou due à l'impureté du liquide injecté; ce dernier était aseptique, recueilli aseptiquement.

Il ne s'agit pas non plus d'une tuberculisation rapide due aux injections répétées de l'exsudat, puisque 4 cobayes sont morts en moins de 10 jours, c'est-à-dire quatre fois plus vite que le cobaye tuberculisé avec 25 c.c. du même liquide, et sans présenter de lésion quelconque. On ne peut donc attribuer la mort des 6 cobayes de l'expérience, et surtout celle des 4 premiers, qu'à la toxicité de l'exsudat injecté à doses très minimes mais répétées fréquemment.

Nous avons obtenu des résultats identiques quoique moins marqués dans d'autres expériences.

EXPÉRIENCE II. — Liquide de pleurésie cliniquement tuberculeuse (malade de l'observation IV), séro-fibrineux.

1° Injection de ce liquide à deux cobayes de 400 gr. de 20 c.c. pour l'un et 30 c.c. pour l'autre, dans le péritoine.

Au bout d'un mois les cobayes se portent encore parfaitement.

2° Injection à 6 cobayes de 400 gr. de 1 c.c. du même liquide (chez 4 sous la peau, et chez 2 dans le péritoine).

Au bout de 5 jours, ces cobayes ayant reçu 2 injections de 1 c.c. ont maigri de : 40 gr., 30 gr., 35 gr., 35 gr., 65 gr. et 65 gr.

EXPÉRIENCE III (janvier 1895) : — Liquide séro-fibrineux d'une pleurésie cliniquement tuberculeuse recueilli aseptiquement.

Injection sous la peau à 3 cobayes de 350 gr. de doses faibles de 2 à 3 c.c. et répétées de ce liquide.

1re cobaye, reçoit en 7 jours 11 c.c. de liquide ; il perd 100 gr. et meurt le 9e jour.
2e cobaye, » » 7 » 14 » » » ; le 7e jour il a maigri de 20 gr.
3e cobaye, » » 7 » 14 » » » et maigrit de 30 gr.

Ces deux dernières expériences, sans être aussi démonstratives que l'expérience I, plaident absolument dans le même sens.

Par conséquent, alors que le cobaye peut supporter près du 15e de son poids en injection intrapéritonéale (30 c.c. pour un cobaye de 400 gr.) sans en mourir, il subit un amaigrissement considérable et meurt très souvent dans les premiers jours, par injection de doses infinement plus faibles (quelques centimètres cubes, 1 1/2 dans un cas) mais répétées et injectées sous la peau ou dans le péritoine.

C'est là un fait très curieux montrant combien un poison organique peut avoir des effets variés selon le mode d'inoculation. Le point intéressant est que, dans ces expériences de doses fractionnées et répétées, nous nous rapprochons davantage de l'intoxication produite chez l'homme par la résorption lente, à petites doses continues, d'un épanchement pleural chronique.

IV. — Conclusions générales.

Si maintenant nous voulons résumer toutes ces données et en tirer quelques conclusions générales, nous sommes quelques peu embarrassés devant la divergence des résultats obtenus avec des liquides de composition et de nature analogue chez différents malades. Mais comme nous l'avons dit, ce sont là des faits d'attente, et nous avons voulu surtout apporter des documents à la question.

Nous pouvons cependant établir quelques données intéressantes.

1° La toxicité expérimentale immédiate des exsudats pathologiques des séreuses de l'homme injectés dans le système veineux du lapin est presque toujours bien inférieure à celle du sérum humain normal (1). Dans certains cas elle est cinq à six fois plus faible.

(1) Celle-ci est de 17 pour DUMAREST.

2° Elle varie d'ailleurs beaucoup avec la nature de l'épanchement.

A) Les chiffres de toxicité des exsudats *tuberculeux* ont varié dans nos expériences de 20 à 36 c.c. pour la plèvre, et de 24 à 81 pour le péritoine.

B) La toxicité des exsudats non tuberculeux paraît souvent moins élevé, quoiqu'il n'y ait pas de règle absolue.

Les exsudats les moins toxiques ont été les exsudats péritonéaux non inflammatoires. Dans un cas de sarcome de l'ovaire : toxicité = 135. Dans les cirrhoses du foie le liquide d'ascite est peu toxique : 134, 125, 96, 71 c.c., que ce liquide soit limpide et citrin ou trouble et chargé de pigments biliaires (134 c.c., Observation XX). Chez les brightiques, les exsudats pleuraux ont une toxicité très variable : 42, 30, 20. Dans certains cas, l'exsudat pleural inflammatoire (observation VII) d'origine probablement non tuberculeuse, présente une toxicité très faible (144 c.c., observation X).

3° Les exsudats pleuraux tuberculeux sont peu toxiques pour le cobaye par injection massive intrapéritonéale. Des petites doses répétées des mêmes liquides injectées dans le péritoine ou surtout sous la peau, présentent, au contraire, dans certains cas, une grande toxicité manifestée par l'amaigrissement et souvent la mort du cobaye.

4° Au point de vue du pronostic, il faut être très réservé sur les applications à tirer de telles expériences. Il semble que dans certains cas, le pronostic soit en raison directe de la toxicité. C'est ainsi que sur les six premières observations le maximum de toxicité s'est présenté dans les cas mortels ou non suivis de guérison rapide (observations I, II, V, VI) et le minimum (observations III et IV) dans les deux cas qui ont le mieux guéri.

5° Quant à l'origine et la nature des produits toxiques de ces exsudats, il faut les chercher probablement dans les toxalbumines formées dans les séreuses à l'état pathologique. En tout cas, ce ne sont ni les variations d'albumine ou de fibrine totale, ni celles des principaux sels dissous qui ont pu nous fournir l'explication des variations de la toxicité.

Les analyses chimiques jointes à ce travail permettent de comparer le chiffre de la toxicité à la quantité des différents produits connus, contenus dans ces exsudats.

Un simple coup d'œil sur le tableau I suffira pour convaincre qu'il n'y a pas de rapport constant entre les variations de la toxicité et celles de ces différentes substances.

Si d'une façon générale nous voyons les exsudats peu riches en albumine et fibrine, ceux des cirrhoses, par exemple, présenter une faible toxicité, alors que les exsudats séro-fibrineux sont bien plus toxiques,

nous voyons aussi qu'il n'y a là rien d'absolu. C'est ainsi que l'exsudat de l'observation VII très riche en albumine et fibrine est celui qui montre la toxicité la plus faible, et le liquide d'hydrothorax de l'observation X très pauvre en ces substances possède une des toxicités les plus fortes.

De même les variations de NaCl, de phosphore, ou celles de la densité ne nous donnent pas l'explication des variations de la toxicité.

Tableau comparatif de la toxicité pour le lapin, la nature et la composition de quelques exsudats pathologiques des séreuses.

OBSERVATIONS	DIAGNOSTIC	TOXICITÉ pour 1 kgr. de lapin	ANALYSE CHIMIQUE				
			Densité	Albumines	Fibrine	Phosphates	NaCl
I	Pleurésie tuberculeuse	21	1020	29	0,09	0,18	6,8
II	Id.	22	1020	»	»	»	»
III	Id.	36	1017	36	0,14	0,17	6,3
IV	Id.	33	1022	44	0,42	0,13	7,5
V	Id.	26	1014	36	0,72	0,11	6,8
VI	Id.	20	1019	50	0,24	0,18	5,6
VII	Pleurésie fibrineuse	144	1016	40,8	0,16	0,13	4,9
VIII	Pleurésie chez un brightique	30	»	»	»	»	»
IX	Id. 1°	42	1013	29,3	0,08	0,15	6,2
	Id. 2°	42	1017	29,1	0,06	0,19	8,17
X	Id.	20	1011	11,5	traces	0,16	5
XI	Pleurésie chez un lymphadénique	45	»	»	»	»	»
XII	Id. sarcome.	121	»	»	»	»	»
XIII	Ascite de péritonite tuberculeuse	39	1018	25,8	0,07	0,12	6,5
XIV	Id.	81	1017	1,8	»	»	»
XV	Id. ?	24	1021	37,4	traces	»	»
XVI	Id. ?	38	»	»	»	»	»
XVII	Ascite cirrhose	96	1010	12,6	traces	0,18	4,6
XVIII	Id.	71	»	»	»	»	»
XIX	Id.	125	»	»	»	»	»
XX	Id.	134	»	»	»	»	»
XXI	Ascite sarcome ovaire	135	1006	2,5	?	»	0,35

Lyon, 15 juin 1900.



21. La toxicité diachronique de quelques composés cyanogénés

PAR

J. F. HEYMANS ET PAUL MASOIN (1).

Dans les expériences que nous avons l'honneur de communiquer aujourd'hui, nous abordons une question pharmacodynamique très peu étudiée jusqu'ici d'une manière systématique et dont la solution générale contribuera, nous semble-t-il, à éclairer le mécanisme intime de l'action toxique, spécialement celui de l'accumulation et de l'accoutumance.

Nous nous sommes demandé avec quelle fréquence et pendant combien de temps une dose subtoxique d'un poison cyanogéné (2) pouvait être répétée sans provoquer d'intoxication. En d'autres termes, nous avons étudié l'intoxication chronique, ou ce qu'on pourrait appeler plus exactement la toxicité diachronique de ces poisons, en prenant comme types le cyanure de potassium (KCN), le nitrile malonique ($CN\text{-}CH_2\text{-}CN$) et le nitrile succinique ($CN\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CN$), administrés en solutions aqueuses par voie hypodermique au lapin.

La dose simplement mortelle en injection hypodermique de KCN *calculé en* HCN est de 2 à 3 mgr. par kilogramme de lapin, et elle tue en moyenne endéans quelques minutes; la dose simplement toxique par

(1) Extrait du Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique, séance du 31 mars 1900.

(2) Cf. Arch. intern. de Pharmacod. et de Thér., vol. III, pp. 77 et 359; vol. V, p. 161 ; vol. VII, p. 11.

kilogramme de cet animal — dans le traitement symptomatique, la dose simplement toxique dans ses limites inférieures est en même temps la dose médicinale — est comprise entre cette dose mortelle et environ 1 mgr.; la dose simplement toxique empoisonne déjà manifestement après quelques minutes, mais après trente minutes environ l'état normal semble s'être complètement rétabli. Enfin la dose subtoxique, c'est-à-dire la dose qui ne provoque apparemment aucun symptôme, est inférieure à 1 mgr.

TABLEAU I.

Numéros	KCN par kilogramme et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	KCN total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	3,0	12	3,0	1 heure	Sympt. d'empois. Mort.
2	2,0	4	3,0	1 h. 30'	» »
3	1,5	12	4,5	3 heures	» » Mort.
4	1,2	4	3,3	2 h. 45'	» »
5	1,0	2	3,0	3 heures	Pas de symptômes.
6	1,0	2	4,5	4 h. 30'	Symptômes d'empois.
7	0,82	3	2,9	3 h. 30'	Pas de symptômes.
8	0,54	3	2,09	3 h. 30'	» »
9	0,52	2	3,9	7 h. 30'	Symptômes d'empois.
10	0,45	2	3,6	8 heures	Pas de symptômes.
11	0,41	2	3,89	9 h. 30'	» »
12	0,33	2	3,1	9 h. 30'	» »

EXPÉRIENCE I. — La dose simplement mais sûrement mortelle de KCN (calculé en HCN) étant de 3 mgr. par kilogramme d'animal, nous avons fractionné cette dose en douze parties et injecté toutes les cinq minutes une partie. Or, l'intoxication débute au bout de la première heure et, quoique l'administration ait été arrêtée, l'animal meurt. Donc la dose simplement mortelle en une fois l'est également lorsqu'elle est fractionnée en douze parties administrées de cinq en cinq minutes. La désintoxication physiologique n'intervient ni assez rapidement ni assez énergiquement pour élever sensiblement en une heure la dose mortelle; il y a ici, du moins en partie, accumulation de l'action toxique immédiate des doses fractionnées. Comme KCN est un des poisons dont l'action apparaît et disparaît le plus rapidement, nous en déduisons qu'aucun poison ou médicament ne peut jamais être administré en une heure jusqu'à concurrence de la dose mortelle sans provoquer un empoisonnement fatal; en d'autres mots, l'action des diverses doses administrées endéans une heure s'additionne

toujours et il n'y a pas de poison qui endéans une heure ne provoque le phénomène d'accumulation. Toutefois, les poisons volatils donnés en inhalation font probablement exception à cette règle.

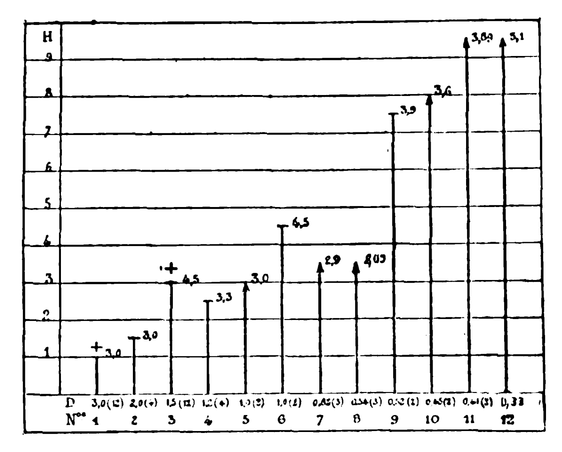


Fig. 1. — Représentation graphique des expériences du tableau I.

EXPÉRIENCES II et III. — Mais l'influence de la désintoxication rapide de KCN se manifeste déjà dans les expériences II et III : la dose de 2 mgr. par heure et par kilogramme donnée en quatre doses peut être continuée pendant une heure et demie, et celle de 1,5 mgr. par heure et par kilogramme en douze doses pendant trois heures. Le lapin de l'expérience III, qui a reçu au total 4,5 mgr. par kilogramme, meurt. La désintoxication n'atteint donc pas 1,5 mgr. par kilogramme et par heure.

EXPÉRIENCE IV. — En diminuant le nombre de doses, mais en élevant celles-ci, la toxicité diachronique, loin de diminuer, semble augmenter : ainsi, le lapin de l'expérience IV, auquel on administre en quatre fois 1,2 mgr. seulement par kilogramme et par heure, présente des phénomènes d'empoisonnement au bout de deux heures trois-quarts, alors que le lapin de l'expérience III supportait 1,5 mgr. en douze doses pendant trois heures. Des expériences II, III et IV on peut déduire que la dose maximale de KCN supportée par heure et par kilogramme est d'autant plus grande qu'elle est donnée par doses plus fractionnées; le maximum de modification chimique avec le minimum de réaction fonctionnelle s'obtient en infusant en quelque sorte le poison d'une manière continue.

EXPÉRIENCES V et VI. — La dose de 1 mgr. par kilogramme et par heure en deux fois est supportée sans accidents pendant trois heures (exp. V),

mais provoque encore une intoxication au bout de quatre heures et demie (exp. VI).

EXPÉRIENCES VII et VIII. — Les doses de 0,80 mgr. et 0,54 mgr. par heure et par kilogramme injectées en trois fois peuvent être données pendant trois heures et demie sans déterminer des accidents.

Comme le démontrent les expériences V, VI et VII, la dose sûrement mortelle de 3 mgr. peut donc être administrée dans l'intervalle de trois à quatre heures sans provoquer aucun symptôme extérieur d'empoisonnement. Mais la sensibilité de l'animal au poison s'est accrue manifestement.

EXPÉRIENCE IX. — Ainsi, l'animal de l'expérience IX, recevant par heure et par kilogramme seulement 0,52 mgr. en deux fois, présente des symptômes après sept heures et demie; en d'autres mots, la désintoxication par heure et par kilogramme n'atteint pas encore tout à fait 0,52 mgr., soit environ un cinquième de la dose mortelle.

EXPÉRIENCE X. — Par contre, la dose de 0,45 mgr. par heure et par kilogramme injectée en deux fois, peut être administrée pendant huit heures consécutivement sans que, à aucun moment, l'animal, qui a reçu au total 3,6 mgr. par kilogramme, paraisse empoisonné.

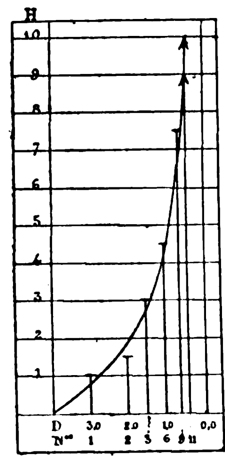
EXPÉRIENCES XI et XII. — De même, la dose de 0,41 mgr. par heure et par kilogramme, donnée en deux fois, peut être continuée pendant neuf heures et demie sans que l'animal ne présente, ni pendant ni après l'expérience, aucun symptôme d'empoisonnement; et pourtant, il reçoit, au total, 3,89 mgr. par kilogramme, soit une fois et demie la dose mortelle. *A fortiori,* on comprend que la dose de 0,33 mgr. par heure et par kilogramme est supportée pendant neuf heures et demie sans provoquer d'accidents (exp. XII).

Le pouvoir désintoxicant physiologique du lapin vis-à-vis de KCN calculé en HCN est donc de 0,4 à 0,5 mgr. par kilogramme et par heure, et cela pendant une dizaine d'heures au moins; d'après cela, la dose maximale en vingt-quatre heures serait donc d'environ cinq fois la dose simplement mortelle.

Mais on peut se demander si l'on pourrait administrer indéfiniment (vingt-quatre heures, quarante-huit heures, etc.) la dose de 0,45, de 0,41 ou même de 0,31 mgr. par heure et par kilogramme. L'expérience IX démontre que la dose de 0,52 mgr. provoque encore de l'empoisonnement au bout de sept heures et demie; dès lors, il est probable que la dose de 0,45 ou de



0,41 mgr. suffisamment répétée finirait également par déterminer des symptômes, par exemple au bout de douze à quinze heures; même la dose de 0,33 mgr. par heure et par kilogramme déterminerait encore finalement, croyons-nous, un empoisonnement. Toutefois, chez l'animal qui se nourrit et qui assimile, la réintégration nutritive agit en sens inverse de l'action toxique et cela spécialement au point de vue du soufre en tant qu'élément constitutif des albumines organisées et par là en tant que contrepoison. La courbe de la toxicité diachronique décrit donc une parabole qui n'atteint pas l'ordonnée élevée au point de l'abscisse considérée comme zéro dose (fig. 2).


Fig. 2.

La dose simplement mortelle de nitrile malonique par kilogramme en injection hypodermique (et même en injection intraveineuse) est de 6 à 6,5 mgr. par kilogramme. La dose toxique minimale provoquant des symptômes fonctionnels d'intoxication est d'environ 1,5 mgr.

TABLEAU II.

Numéros	CN-CH2-CN par kilogramme et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	CN-CH2-CN total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	2,0	1	2,0	30 min.	Accidents.
2	1,5	1	1,5	30 min.	»
3	1,44	1	9,7	6 h. 15'	»
4	1,20	1	7,2	6 heures	»
5	2,0	10	8,3	4 h. 10'	»
6	1,86	4	5,28	3 h. 15'	»
7	1,8	2	16,2	9 heures	»
8	1,55	4	9,3	6 heures	»
9	1,32	2	13,2	10 heures	Pas d'accidents.

Expériences I et II. — En effet, les animaux des expériences I et II, recevant en une fois respectivement 2 milligrammes et 1,5 mgr. par kilogramme, présentent de l'accélération respiratoire et de la vaso-dilatation auriculaire après trente minutes.

Expériences III et IV. — Par contre, les doses de 1,44 et 1,20 mgr. peuvent être répétées d'heure en heure sans faire apparaître aucune

manifestation toxique, si ce n'est au bout de six heures. Le pouvoir désintoxicant par heure est donc manifestement inférieur au quart de la dose mortelle. Si les doses de 1,44 et 1,20 répétées toutes les heures finissent par provoquer l'intoxication, ce n'est pas uniquement parce que

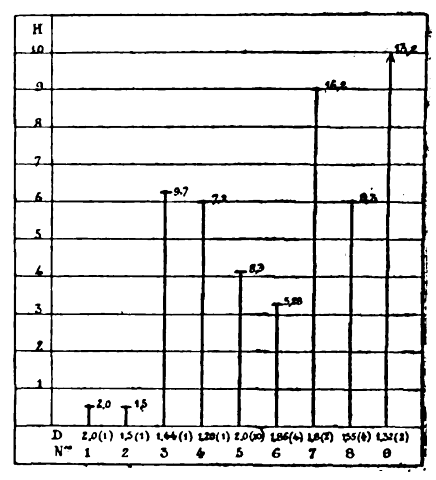


Fig. 3. — Représentation graphique des expériences du tableau II.

les actions de chaque dose s'additionnent, mais parce que l'organisme devient de plus en plus sensible.

EXPÉRIENCES V et VI. — En effet, si la dose de 2 mgr. et de 1,5 mgr. par kilogramme donnée en une fois provoque sûrement des symptômes d'intoxication, par contre les doses de 2 mgr. et 1,8 mgr. par kilogramme données en dix fois ou en quatre fois par heure ne déterminent les premiers symptômes qu'au bout de quatre heures environ. D'autre part, si après une demi-heure une dose de nitrile malonique voisine de la dose subtoxique ne provoque pas d'intoxication, celle-ci n'apparaîtra plus, et si elle apparaît endéans une demi-heure, elle aura disparu endéans une heure. En d'autres mots, l'évolution de l'intoxication apparente s'achève endéans une heure; c'est ce qui explique que les doses toxiques de 2 mgr. et 1,86 mgr., données en doses fractionnées, peuvent être continuées pendant des heures sans déterminer l'intoxication, mais celle-ci finit par apparaître pour la raison indiquée plus haut.

EXPÉRIENCES VII, VIII et IX. — Les doses de 1,8 mgr. et de 1,55 mgr. par kilogramme et par heure provoquent encore des accidents après neuf et six heures, tandis que la dose de 1,32 mgr. par kilogramme et par heure donnée en deux fois peut être continuée pendant dix heures sans déter-

miner aucun symptôme d'intoxication ni pendant ni après l'administration. En dix heures, la dose de 13,2 mgr. par kilogramme peut donc être injectée sans accidents; en d'autres mots, l'animal supporte en dix heures deux fois la dose mortelle, et la dose maximale en vingt-quatre heures serait donc d'environ cinq fois la dose mortelle. Le pouvoir désintoxicant physiologique du lapin à l'égard du nitrile malonique est donc à peu près le même que celui à l'égard du cyanure de potassium.

Rapprochons ce résultat du pouvoir antitoxique diachronique de l'hyposulfite de soude à l'égard du nitrile malonique. En dehors de tout contrepoison, on peut, comme nous venons de le voir, incorporer à l'organisme en cinq heures la dose mortelle de $CN\text{-}CH_2\text{-}CN$; en imprégnant préalablement l'organisme par l'hyposulfite, on peut injecter d'emblée huit à neuf fois la dose mortelle, soit environ 55 mgr. par kilogramme, et l'animal reste parfaitement normal.

Nous plaçant dans les conditions les plus favorables à l'action antitoxique de l'hyposulfite, nous avons déterminé au bout de combien de temps la dose maximale de nitrile malonique désintoxiquée peut être répétée. Or, des multiples expériences que nous avons instituées sur cet objet, il résulte que la dose maximale désintoxiquée ne peut être répétée impunément qu'après quarante heures environ; donc avec le concours de ce contre-poison l'organisme ne supporte en quarante heures qu'environ huit à neuf fois la dose mortelle, soit en cinq heures la dose simplement mortelle. On arrive ainsi à cette conclusion que l'hyposulfite de soude, incontestablement efficace comme contre-poison préventif et curatif, ne diminue pas la toxicité diachronique de ce poison et ne permet pas à l'organisme d'en absorber davantage dans un laps de temps prolongé. En résumé, la toxicité diachronique, la limite supérieure du pouvoir antitoxique de l'hyposulfite, l'absence d'action de l'hyposulfite sur la toxicité diachronique (et je pourrais encore ajouter la limite du pouvoir d'absorption des cellules à l'égard de ce poison) sont autant de faits qui peuvent avoir un lien commun, mais dont la nature nous échappe encore.

Le nitrile succinique est un composé chimique stable, qu'on obtient facilement à l'état pur et dont les solutions se conservent sans s'altérer. Nonobstant, ce poison injecté à des animaux, même par voie intraveineuse, présente une assez grande variation de toxicité d'un individu à l'autre. Nous avons évalué à 35 mgr. la dose mortelle par kilogramme de lapin; mais si l'on expérimente sur des lapins de provenance diverse et soumis à des régimes variés, ou seulement à des moments différents de la journée, on trouve que la dose mortelle est tantôt plus élevée, tantôt moins élevée.

La grande variation de toxicité du nitrile succinique chez le chien — animal qu'il est impossible de se procurer dans des états comparables — ressort manifestement des expériences que nous avons publiées précédemment. Cette toxicité variable explique les résultats du tableau III et démontre en même temps que l'organisme présente normalement des modifications chimiques qui influent sur la toxicité de ce poison.

TABLEAU III.

Numéros	CN-CH2-CH2-CN par kgr. et par heure en mgr.	Mode d'administration — doses par heure	CN-CH2-CH2-CN total administré par kgr. en mgr.	Durée de l'expérience	RÉSULTATS à la fin de l'expérience
1	8,0	6	24,0	3 heures	Pas d'accidents. Mort.
2	7,8	2	27,3	3 h. 30'	Accidents. Mort.
3	6,7	2	40,2	6 h. 30'	» »
4	5,0	2	35,0	7 h. 30'	» »
5	5,0	2	37,5	7 h. 15'	» »
6	4,5	2	31,5	7 h. 15'	» »
7	4,0	4	28,0	7 heures	» »
8	3,75	2	30,0	8 »	Pas d'accid. Survie.

D'autre part, le nitrile succinique est un poison à action lente, irrégulière et intermittente, tuant après des heures et même après des jours. La cause de toutes ces modalités est inconnue. Néanmoins, au point

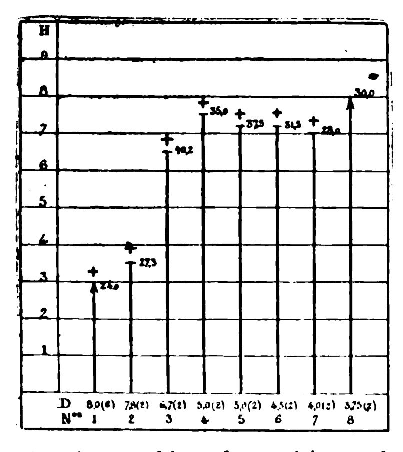


Fig. 4. — Représention graphique des expériences du tableau III.

de vue de l'action toxique diachronique, il ressort des expériences ci-dessus que la désintoxication joue à peine un rôle endéans six à 8 heures. En effet, des huit animaux injectés, un seul n'a pas présenté d'intoxication et



est resté en vie : c'est celui de l'expérience VIII; tous les autres, même celui de l'expérience I qui n'a reçu que 24 mgr. par kilogramme, succombent dans la suite. Comme l'intoxication du nitrile succinique n'a pas évolué endéans ce laps de temps, les accidents et la mort de ces animaux sont dus à une addition de l'action immédiate des doses partielles. Nous avons ici manifestement une accumulation des actions toxiques directes. Que dans le cas présent il ne s'agit pas d'une intoxication répétée et terminée, ayant augmenté la sensibilité de l'animal, cela ressort encore du fait que l'urine des animaux morts ne renferme le plus souvent pas encore de sulfocyanure.

A la lumière de ces faits, considérons un moment d'une manière générale les phénomènes connus sous le nom d'accumulation et d'accoutumance. L'accumulation s'explique, dans les traités classiques, par addition d'actions ou par addition de doses. Dans les expériences ci-dessus, il ne peut être question d'une addition de doses : l'absorption sous-cutanée, loin d'augmenter, doit plutôt tendre à diminuer; la diminution de l'élimination ne peut non plus être invoquée, puisque le poison se transforme dans l'organisme en une substance inoffensive. En général, à part certains états pathologiques, l'accumulation des doses, si souvent invoquée pour expliquer l'apparition brusque de symptômes toxiques, est très rare, d'après nous, si tant est qu'elle intervienne dans le mécanisme de l'accumulation proprement dite.

L'addition de l'action toxique directe ou immédiate se produit manifestement si les doses fractionnées sont suffisamment rapprochées; tel est le cas dans l'expérience I du tableau I, dans les expériences V et VI du tableau II et dans les expériences I à VII du tableau III. Mais l'addition de l'action toxique proprement dite ne peut plus être invoquée lorsque les doses sont très espacées, ou même ne sont répétées que toutes les vingt-quatre heures; dans ces cas, la dose ou les doses précédentes n'agissent plus, mais, par le fait d'avoir agi, par l'intoxication qu'elles ont provoquée, elles ont, comme on dit d'une manière générale, affaibli l'organisme; elles ont diminué son pouvoir de résistance, son état réfractaire, son immunité à l'égard du poison. Il y a une intoxication chronique ou une *accumulation d'actions consécutives*. Mais cette action consécutive n'est pas en réalité toxique : chaque dose du composé cyanogéné, quelque petite qu'elle soit, enlève une certaine quantité du sulfure basique, diminue ainsi les moyens de défense de l'organisme et augmente sa sensibilité à l'égard du poison, en d'autres mots, l'accumulation doit, dans ces cas, s'expliquer par une diminution du pouvoir désintoxicant. Si l'organisme,

à la suite de doses répétées, pouvait refaire rapidement une quantité surnormale de composés sulfurés basiques, il acquerrait une résistance plus grande à l'égard des poisons cyanogénés; il y aurait de l'accoutumance et, jusqu'à un certain point, de l'immunité. D'après FILEHNE, tout poison donné à doses répétées d'une manière adéquate déterminerait l'accoutumance; d'après nos expériences, cela ne paraît pas être le cas pour les poisons cyanogénés, en particulier pour le nitrile malonique : la dose légèrement toxique, répétée tous les jours pendant des semaines, provoque toujours au moins le même degré d'intoxication.

Gand, 1 juillet 1900.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARMAND GAUTIER.

Propriétés physiologiques des nitriles à fonction complexe

PAR

EDMOND FIQUET
Docteur-es-sciences, Chef des travaux de chimie biologique à la Faculté de Médecine de Paris.

L'acide cyanhydrique et ses dérivés ont eu autrefois une grande vogue en thérapeutique, mais leur emploi paraît maintenant s'être ralenti. Cependant les résultats obtenus sont suffisamment encourageants pour tenter d'en approfondir l'étude.

La cause de leur insuccès doit être recherchée dans leur grande toxicité et leur faible stabilité qui en rendent les effets dangereux et inconstants. Un certain nombre a été étudié au point de vue physiologique et nous ne savons encore rien sur l'action de leurs dérivés à fonction complexe.

Les espèces chimiques qui rentrent dans cette classe s'appellent *nitriles*, ils sont caractérisés par certaines propriétés que l'on interprète par l'existence d'un groupement CAz, l'acide cyanhydrique HCAz est par conséquent le premier terme de la série.

Il vient évidemment à l'esprit qu'il peut exister dans une molécule d'autres fonctions que la fonction nitrile qui pourront altérer les propriétés dues à la présence de ce groupe CAz.

C'est dans le but de rechercher les modifications physiologiques introduites dans la molécule d'un nitrile par différentes substitutions amenant de nouvelles fonctions que j'ai entrepris ce travail sur l'action physiologique des nitriles à fonction complexe.

D'une façon générale les nitriles sont plus ou moins toxiques.

L'acide cyanhydrique est le plus énergique de ceux qui sont connus, son étude au point de vue physiologique a été faite par CLAUDE BERNARD (1), HOPPE-SEYLER (2), GEPPERT (3), NOTHNAGEL et ROSSBACH (4), GRÉHANT (5), PREYER, etc.

Il en résulte que même à dose très faible (moins de 0,5) l'acide cyanhydrique est un poison violent, il agit sur la respiration et provoque des convulsions et de la paralysie.

A dose infinitésimale, c'est un médicament qui paraît produire des effets thérapeutiques remarquables, il constitue un bon antispasmodique et un précieux antipyrétique (LUTON DE REIMS, SOULIER); il agit avec succès dans les cas de rhumatisme articulaire aigu et de pneumonie. De plus, il possède des propriétés antiseptiques incontestables et n'a pas d'action nuisible sur la peptonisation.

D'autres nitriles ont été l'objet d'études (6) très-intéressantes de la part de HEYMANS et MASOIN (7) qui ont étudié certains dinitriles en faisant ressortir leur grande toxicité et l'action antidote de l'hyposulfite de soude.

LANG (8) étudie l'élimination de nitriles qui ont été ingérés par la voie gastrique et constate que c'est surtout à l'état de sulfocyanure alcalin qu'il les retrouve dans l'urine.

VERBRUGGE (9) met en évidence la grande toxicité des nitriles normaux et l'action antidote de l'hyposulfite de soude signalée par HEYMANS et MASOIN et comme LANG il retrouve dans l'urine les caractères des sulfocyanures.

Parmi les différentes expériences physiologiques qui ont été faites sur ce sujet, quelques unes me paraissent susceptibles d'objections sur le point de départ. Certaines d'entr'elles ont été faites avec des produits achetés dans

---

(1) CLAUDE BERNARD : Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses.

(2) HOPPE-SEYLER : Physiologische Chemie.

(3) GEPPERT : Schmidt's Jahresbericht, Bd. 224, 1889, p. 136.

(4) NOTHNAGEL et ROSSBACH : Nouveaux élements de matière médicale et thérapeutique.

(5) GRÉHANT : Bulletin de l'Académie de Médecine, 18 févr. 1890. — Archives de Physiol., 1890.

(6) FIQUET : Voir une première communication. Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, 1900.

(7) HEYMANS et MASOIN : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1898.

(8) LANG : Archiv für experim. Pathologie und Pharmacologie, 1894.

(9) VERBRUGGE : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1899.

des maisons de commerce sans que nous soyons renseignés d'une façon précise sur la manière dont ils ont été obtenus. Je ne doute pas que les auteurs n'aient vérifié la pureté chimique de leurs produits avant de les expérimenter et qu'ils se soient assurés qu'ils répondaient bien aux constantes chimiques admises, mais je ferai observer que ce degré de pureté peut être dans bien des cas insuffisant pour des expériences physiologiques. Des traces de un millième d'un corps étranger ne nous gênent généralement pas dans nos réactions chimiques, elles peuvent ne pas faire varier le point de fusion si l'impureté possède un point de fusion voisin et c'est encore plus délicat pour le point d'ébullition d'un liquide. Si plus tard on trouve des contradictions avec des expériences faites avec un corps préparé dans de meilleures conditions, comment pourrons-nous savoir quelle était l'impureté si nous ne connaissons pas le manuel opératoire exact qui avait donné naissance au corps soumis à l'expérience et si nous ne pouvons rapporter à une autre espèce chimique déterminée, tant de travaux aussi péniblement accumulés? Il serait à craindre alors qu'il n'en reste rien.

Nous ne saurions donc être trop rigoureux dans la pureté de nos produits et il serait bon lorsqu'il est possible de vérifier les propriétés d'un corps en les soumettant au contrôle de nouvelles expériences faites avec le même produit obtenu par un procédé différent. C'est probablement la raison pour laquelle j'obtiens des divergences dans mes résultats avec ceux qui ont déjà été publiés (1).

Nitriles saturés normaux.

Les nitriles saturés à chaîne normale sont représentés par l'acétonitrile et ses homologues supérieurs.

Ce sont des corps qui par hydratation se transforment d'abord en amides, puis en sels ammoniacaux.

La série des nitriles dont nous commençons l'étude, correspond aux sels ammoniacaux de la série normale des acides gras saturés acétique, propionique, butyrique, etc.

Acétonitrile.

L'Acétonitrile que nous avons employé dans les expériences qui suivent a été obtenu de deux façons différentes :

(1) Cette remarque ne vise pas le travail de Heymans et Masoin, dont les expériences ont été faites avec les nitriles préparés par L. Henry. Comptes Rendus de l'Acad. des Sciences, 1885.



1° par déshydratation de l'acétamide;

2° par décomposition vers 170° de l'acide cyanacétique.

Le premier de ces procédés est suffisamment connu pour que nous n'insistions pas sur les détails, mais la préparation au moyen de l'acide cyanacétique est relativement nouvelle.

On savait bien qu'on pouvait obtenir de l'acétonitrile par décomposition pyrogénée de l'acide cyanacétique, mais on ne l'avait jamais obtenu en assez grande quantité pour faire des expériences physiologiques.

L'acétonitrile ainsi préparé contient de l'acétamide et divers produits de condensation, il doit être purifié par distillation fractionnée et par l'ébullition avec l'acide azotique(1), on déssèche ensuite et on rectifie à 82°. Les rendements sont peu élevés.

Propriétés physiologiques de l'acétonitrile.

On a beaucoup exagéré la toxicité de l'acétonitrile. On a même rapporté des expériences dans lesquelles celle-ci serait exprimée par le chiffre de 3 centigr. par kilogramme d'animal, ce qui indiquerait une toxicité analogue à celle de l'acide cyanhydrique.

En réalité, comme nous allons le montrer dans les expériences qui suivent, cette toxicité est beaucoup moins vive lorsque l'on opère avec des produits purs et il faut conclure que les auteurs qui ont indiqué un degré d'activité si redoutable s'étaient servis probablement d'un produit souillé d'acide cyanhydrique.

13 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 690 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,2 c.c. (0,16 centigr.) par kilogramme d'animal d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.

5 h. Aussitôt après l'injection, les pupilles se dilatent légèrement, l'animal est un peu agité.

5 h. 15'. L'animal revient à l'état normal, prend la nourriture qu'on lui donne, puis ne paraît plus impressionné.

14 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 610 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,5 c.c. (0,40 gr.) par kilogramme d'animal d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.

2 h. 10'. Immédiatement après l'injection, les pupilles se dilatent.

L'animal est d'abord agité, puis paraît inquiet, se pelotonne sur lui-même et reste dans l'immobilité. Par moments, on observe quelques contractions musculaires, il retombe ensuite dans l'immobilité.

2 h. 20'. Respiration irrégulière. Somnolence, le train de derrière est légèrement paralysé.

(1) Procédé de purification indiquée par le professeur ARMAND GAUTIER.



2 h. 30'. La paralysie du train de derrière s'accentue, la respiration est plus irrégulière et plus pénible.

L'animal veut faire quelques pas, mais il tombe sur le côté, il se relève quelques secondes après.

Contractions musculaires séparées par des alternatives de prostration.

3 h. A partir de ce moment, les phénomènes s'amendent considérablement, la respiration se régularise, la paralysie disparaît graduellement et l'animal revient rapidement à la santé.

Un grand nombre d'expériences à des doses supérieures ont été faites sur des cobayes en injection intrapéritionéale, je me bornerai à en indiquer quelques unes sans les décrire.

13 mars.	Poids :	600 gr.	0,5 c.c.	par	kilogr.	d'animal.	Agitation, dyspnée. Survie.
15 »	»	685 »	0,5 »	»	»	»	Id.
14 »	»	550 »	1 »	»	»	»	Dyspnée, paralysie. Survie.
15 »	»	590 »	1 »	»	»	»	Id., id. Mort le lendemain.
			1,15 »	»	»	»	Survie.

Lorsqu'on porte la dose à 1,20 gr. par kilogramme d'animal, on produit des phénomènes plus accentués que nous allons décrire dans l'expérience qui suit :

21 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 650 gr.

Injection intrapéritonéale de 1,50 c.c. (1,20 gr.) par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au tiers.

4 h. 20'. Aussitôt après l'injection, l'animal est agité, ses pupilles sont dilatées.

Une minute environ après l'injection, il est inquiet, sa démarche est mal assurée, il se pelotonne sur lui-même, garde l'immobilité, par moments ses muscles du cou se contractent involontairement, d'où il résulte un mouvement de va et vient de la tête. La respiration est pénible.

4 h. 50'. L'état de l'animal devient plus mauvais, le train de derrière est paralysé, la respiration est irrégulière et très-pénible, il est en état de somnolence, de prostration et de stupeur profonde.

5 h. L'état devient très-sérieux. Insensibilité à la pression.

7 h. La respiration se ralentit considérablement.

Meurt dans la soirée.

Une autre expérience a été faite avec 1,75 c.c. (1,40 gr.) par kilogramme d'animal sur un cobaye pesant 610 gr., on observe la même succession de symptômes, mais la mort arrive 2 h. 30' après l'injection.

La toxicité de l'acétonitrile est donc voisine de 1,40 gr. par kilogramme d'animal pour le cobaye.

On arrive au même résultat chez le lapin par la voie intraveineuse, l'action est semblable mais elle est plus rapide.



21 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2500 gr.

Injection intraveineuse de 1,5 c.c. (1,20 gr.) par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au tiers.

Température avant l'expérience : 40° rectale.

3 h. 15'. Aussitôt après l'injection, les pupilles se dilatent, l'animal est en proie à la dyspnée la plus vive, il tombe sur le côté, se relève brusquement, les muscles du cou se contractent énergiquement. La cornée est rouge, congestionnée ; exophthalmie.

Quelques minutes après la respiration se ralentit, l'animal est en état de stupeur, il meurt un quart d'heure après l'injection, avec des symptômes d'asphyxie.

Avec une dose un peu moins élevée, on peut plus facilement suivre les différentes phases de l'intoxication.

21 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2220 gr.

Injection intraveineuse de 1,25 c.c. (1 gr.) d'acétonitrile, en solution aqueuse au tiers.

3 h. 50'. Pendant l'injection l'animal présente de l'exophthalmie, la cornée se congestionne et rougit.

Après l'injection, on observe de la dilatation pupillaire, de l'irrégularité de la respiration, de la somnolence, de la paralysie du train de derrière.

4 h. 15'. L'état général s'amende, la paralysie disparaît, la respiration est moins gênée.

4 h. 50'. L'animal est toujours pelotonné sur lui-même, il est inquiet.

Il meurt dans la nuit.

D'après les expériences que je viens de décrire, on voit que l'acétonitrile agit plus énergiquement, comme on devait s'y attendre d'ailleurs, par la voie intraveineuse que par la voie intrapéritonéale, la dose toxique est supérieure et voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal.

Les symptômes d'intoxication chez les lapins et les cobayes sont de trois ordres. C'est d'abord une période de dyspnée et d'irrégularité respiratoire pendant laquelle la pupille est dilatée. Dans une seconde phase l'animal est pelotonné, somnolent et cet état est entrecoupé par des convulsions plus ou moins fréquentes. La paralysie arrive en dernier lieu, elle commence par le train de derrière, elle est plus ou moins nette suivant la dose, en même temps l'irrégularité de la respiration s'accentue, elle se ralentit et l'animal meurt en état d'asphyxie. Lorsque la dose injectée n'est pas mortelle, la température de l'animal baisse quelques heures après l'expérience.

Ces caractères rapprochent l'intoxication par l'acétonitrile de celle de l'acide cyanhydrique, on retrouve dans le premier les mêmes symptômes qui ont été décrits par CLAUDE BERNARD et ORFILA. Il en résulte donc que comme l'acide cyanhydrique, l'acétonitrile se conduit vis à vis de l'organisme comme un agent dyspnéique, convulsif et paralytique avec cette différence qu'il est environ vingt fois moins actif.



INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION DU GROUPE COOH DANS LA MOLÉCULE DE L'ACÉTONITRILE.

Il faut aussi tirer cette conclusion des expériences qui viennent d'être décrites que dans l'acide cyanhydrique la substitution d'un groupe méthyle fait diminuer sa toxicité. Il devenait important de rechercher quelles modifications seraient apportées dans les propriétés physiologiques des nitriles par la substitution de différents autres groupements.

SCHMIEDEBERG(1), NENCKI et BOUTMY(2), BINET(3) dans une étude sur certains dérivés des phénols et de l'uréthane ont signalé que la présence du groupe carboxyle faisait diminuer la toxicité du phénol et du pyrogallol, il me paraissait probable que la toxicité des nitriles serait aussi atténuée et que je pourrais généraliser cette propriété du groupe carboxyle.

C'est dans ce but que j'ai étudié l'action physiologique de l'acide cyanacétique qui n'est autre que le dérivé carboxylé de l'acétonitrile.

Il était important non seulement d'obtenir un corps très pur, mais encore de le préparer en grande quantité car il permettait de produire l'acétonitrile.

On connaissait bien des procédés de préparation, celui de MÈVES et celui de TCHERNIAK, mais les rendements étaient faibles. Après différentes recherches dans cette voie je me suis arrêté au suivant qui rappelle le procédé de TCHERNIAK mais avec d'importantes modifications, qui me permettent de l'obtenir rapidement en grande quantité.

Préparation de l'acide cyanacétique.

Je dissous 5 kgr. d'acide monochloracétique dans 10 kgr. d'eau tiède. Je sature exactement par la soude, je divise ensuite le liquide en 5 parties égales et je fais chauffer chaque portion dans une très grande capsule avec 700 gr. de cyanure de potassium concassé. La réaction est vive, il y a production de chlorure de potassium et de cyanacétate de sodium. On sépare par décantation le chlorure alcalin de la partie liquide. Le liquide est évaporé jusqu'à consistance sirupeuse, on sépare de nouveau les chlorures alcalins qui se sont déposés. On verse la liqueur dans une terrine, on y ajoute des morceaux de glace de manière à maintenir constamment la température au dessous de 5° et on ajoute par petites portions 5 kgr. d'acide chlorhydrique à 1,10 de façon que la température

(1) SCHMIEDEBERG : Archiv für experim. Path. und Pharm., 1885.

(2) NENCKI et BOUTMY : Archiv für experim. Path. und Pharm., 1892.

(3) BINET : Revue médicale de la Suisse Romande, 1895.

ne s'élève pas sensiblement. On décante de nouveau et on concentre ensuite la liqueur dans le vide en ayant soin de ne pas dépasser 60 à 65° centigrades. Le liquide sirupeux résultant est une solution aqueuse concentrée d'acide cyanacétique. On l'épuise par l'éther, on dessèche l'éther sur du chlorure de calcium, on le distille et on introduit le résidu sous une cloche à vide en présence d'acide sulfurique concentré, l'acide cyanacétique se prend alors en quelques minutes en une masse cristalline compacte.

Pour l'avoir dans un état de pureté irréprochable, on reprend la masse par une petite quantité d'éther, puis on décante, on dissous ensuite le reste dans une quantité d'éther suffisante et l'on fait évaporer spontanément sous une cloche desséchée mais sans faire le vide. Des cristaux volumineux en forme de tablettes prennent naissance au sein du liquide, on peut les choisir, vérifier leur forme cristalline, puis les essorer à la trompe : il doit fondre à 69-70° centigr.

Cette préparation donne 70 °/₀ de rendement, elle permet de préparer rapidement plusieurs kilogrammes d'acide cyanacétique avec un prix de revient très peu élevé.

Expériences physiologiques avec l'acide cyanacétique.

L'acide cyanacétique est moins toxique que le nitrile acétique, il doit cette propriété, comme nous allons le voir, à la substitution du groupe COOH dans la molécule du nitrile.

Bien que la constitution de l'acide cyanacétique ne paraisse pas douteuse, j'ai cependant observé des actions chimiques secondaires qui montrent que l'étude chimique de ce corps n'est pas encore complètement terminée. Il en résulte qu'au point de vue physiologique, nous ne pourrons nous expliquer tous les phénomènes observés que lorsque notre étude chimique de cette question sera achevée.

13 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 575 gr.

Injection intrapéritonéale de 2,50 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturé par la soude) en solution aqueuse au tiers.

3 h. 10′. Immédiatement après l'injection, l'animal est agité, ses pupilles sont dilatées, sa démarche est mal assurée, elle est titubante, sa respiration est pénible et irrégulière.

3 h. 30′. L'animal garde l'immobilité, il reste pelotonné, état de stupeur. Le train de derrière est paralysé. Poussé avec le pied il ne réagit pas et tombe sur le côté.

4 h. 10′. Secousses du corps et de la tête entrecoupées de longs moments de calme. Convulsions.

4 h. 15′. L'animal tombe spontanément à terre sur le côté et reste dans cet état.

5 h. 15′. L'état général est mauvais, l'animal est dans l'immobilité, la respiration est très ralentie.



Le lendemain l'animal est trouvé mort, rien de particulier à l'autopsie si ce n'est de la congestion des viscères.

J'ai décrit cette expérience plutôt qu'une autre parce qu'elle montre bien l'action de l'acide cyanacétique, une dose plus forte ne nous eut pas permis d'analyser aussi complètement les symptômes produits. On voit d'autre part que la dose de 2,50 gr. ne paraît pas avoir été sensiblement toxique là où 1 gr. d'acétonitrile avait produit la mort.

Bien que dans l'expérience qui précède l'animal soit mort dans la nuit, on ne doit pas considérer cette dose comme la limite de toxicité, car dans d'autres expériences la mort n'est pas survenue avec de mêmes doses.

24 mars 1900. Cobayes mâles.

Poids :	645 gr.	Injection de	1,30 gr.	par	kilogr.		Symptômes atténués. Survie.
»	575 »	»	1,50	»	»	»	Id.
»	590 »	»	3	»	»	»	Etat très-grave. Mort le lendemain.
»	570 »	»	3,50	»	»	»	Mort après 1 h. 15'.

Cette dose de 2,50 gr. n'a pas toujours amené la mort de l'animal, même en opérant par la voie intraveineuse. Dans ces conditions l'action est plus rapide, plus vive, mais l'énergie est la même ainsi que le prouvent nos expériences parmi lesquelles nous rapportons les deux suivantes :

20 mars 1900. Lapin. Poids : 2170 gr.

Injection intraveineuse de 2,50 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturé par la soude), en solution aqueuse au tiers.

La solution était récente et venait d'être préparée.

4 h. 15'. Aussitôt après l'injection, la pupille se dilate, on observe de l'exophthalmie, l'animal s'affaisse, se pelotonne sur lui-même, garde l'immobilité, la respiration est pénible et irrégulière.

Le train de derrière est paresseux.

Du sang très-rouge s'écoule de la plaie (plusieurs centimètres cubes), il n'est qu'imparfaitement coagulé après 10 minutes.

4 h. 50'. Urine abondamment, la dyspnée diminue et l'animal revient peu à peu à l'état normal.

Le lendemain l'émission d'urine était abondante mais troublée, chargée de phosphates et donnant avec le perchlorure de fer une coloration rouge, indice de la présence de sulfocyanures. Les jours suivants l'animal était bien portant.

D'après cette expérience la dose de 2,50 gr. par kilogramme d'animal n'a produit que des troubles insignifiants, mais si on porte la dose à 3 gr., même avec une solution récente, la mort arrive rapidement ainsi que le prouve l'expérience qui suit :

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2000 gr.

Injection intraveineuse de 3 gr. par kilogramme d'animal d'acide cyanacétique (saturé par la soude) en solution aqueuse au tiers.



Après l'injection des 9 premiers centimètres cubes, l'animal paraît gêné, il respire difficilement, mais se remet très-rapidement. On lui injecte alors le reste de la solution, l'injection est suivie d'une dyspnée très-vive. Mis à terre, ses muscles se contractent, la respiration est très-gênée, il fait des mouvements de la tête dans le but de la favoriser, celle-ci se ralentit et l'animal meurt en 5 minutes. Un courant de 250 milliampères est insuffisant pour le ranimer.

Les symptômes éprouvés par les animaux auxquels on a injecté l'acide cyanacétique ne me paraissent pas d'une constance rigoureuse, il m'est arrivé dans d'autres cas de ne pas provoquer la mort avec des doses supérieures à 3 gr., j'ai pensé que la molécule d'acide cyanacétique était susceptible de se transformer dans l'organisme sous certaines influences mal définies.

L'eau a certainement une action importante sur la constitution de ce corps, car si nous employons des solutions datant de quelques jours nous voyons apparaître des symptômes de toxicité beaucoup plus énergiques.

Voici entr'autres deux expériences qui montrent nettement le caractère très toxique de ces solutions :

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2320 gr.

Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille) de 3 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au tiers.

Température avant l'expérience 38°9. La solution datait de 10 jours.

2 h. 15'. La moitié de la liqueur est à peine injectée que les pupilles se dilatent largement, les globes oculaire sortent de leurs orbites, la sécrétion lacrymale est abondante. Il tombe sur le train de devant, le museau sur la table (les animaux ne sont pas attachés pendant l'injection) mais cet état de chose ne dure qu'une minute environ, son état s'amende ensuite.

2 h. 17'. On injecte le reste de la liqueur : nouvelle exophthalmie, dyspnée. L'animal est pris de convulsions, se raidit, lève la tête, puis garde l'immobilité et paraît mourir à 2 h. 20', mais la mort n'est qu'apparente, il fait de nouveau quelques efforts pour respirer, la pupille se retrécit brusquement et il meurt définitivement à 2 h. 22'.

20 mars 1900. Lapin mâle. Poids : 2020.

Injection intraveineuse de 1,30 gr. d'acide cyanacétique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au tiers.

Température rectale avant l'expérience 39°5. La solution datait de 10 jours.

L'animal, aussitôt après l'injection, a les plus grandes difficultés pour respirer ; il est pris de convulsions, se raidit et tombe sur le côté, il reste dans cet état pendant quelques minutes.

Puis les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus rares et l'animal meurt un quart d'heure après l'injection.

Dans une autre expérience un lapin de 2000 gr. est mort dans des conditions analogues après avoir absorbé seulement 80 centigr. par kilogramme d'animal.



Nous pourrions encore en rapporter un grand nombre d'autres sur des cobayes, mais il me paraît inutile de le faire, car elles tendent toutes au même but, c'est-à-dire à prouver que l'acide cyanacétique n'est pas toxique lorsque sa solution vient d'être préparée, mais qu'elle devient au contraire extrêmement dangereuse lorsqu'elle a quelques jours d'existence.

Il faudrait maintenant en déterminer les raisons. Il apparaît logiquement qu'on doit attribuer cette variation dans les propriétés physiologiques à une altération chimique.

Deux hypothèses sont possibles.

Ou bien le groupe -CAz a subi une transposition moléculaire et s'est transformé en groupe carbylamine -Az = C, ou bien l'acide cyanacétique s'est transformé en un composé d'hydratation.

Toutefois le nouveau corps formé ne possède pas les propriétés d'un amide qui d'ailleurs logiquement devrait être moins toxique que l'acide cyanacétique. Il paraît plus probable que le groupe -CAz est devenu -Az = C par suite de transposition atomique. Ce nouveau corps étant très-instable, se retransformerait facilement en acide cyanacétique par évaporation de la solution.

Les carbylamines sont d'ailleurs généralement plus toxiques que les nitriles correspondants.

Il faut toutefois conclure de ces expériences que l'acide cyanacétique en solution nouvellement préparée est peu toxique et se conduit comme un nitrile en donnant naissance à des symptômes analogues à ceux de l'acétonitrile, c'est-à-dire la dilatation pupillaire, l'irrégularité de la respiration, les convulsions et la paralysie.

Nous allons maintenant abandonner cette série en nous réservant l'étude d'ailleurs commencée(1) des termes supérieurs et nous allons passer à celle des nitriles non saturés.

Nitriles non saturés normaux.

Les nitriles non saturés à chaîne normale sont représentés par le nitrile cinnamique ou crotonique et leurs homologues supérieurs.

Comme les nitriles saturés, ils se transforment par hydratation d'abord en amides, puis en sels ammoniacaux, mais ils peuvent fixer des éléments monovalents tels que les halogènes et l'hydrogène sans rien perdre de leur molécule primitive.

(1) LABUSSIÈRE : Thèse de Paris, 1900.



NITRILE CINNAMIQUE.

La série normale des nitriles non saturés est représentée par des corps qui répondent à la formule suivante :

$$R - CH = CH - CAz.$$

R étant un radical quelconque, monovalent.

Le premier terme de la série sera le nitrile cinnamique ou le nitrile crotonique suivant que la substitution sera faite par un radical phényl ou un radical méthyl.

Le nitrile cinnamique m'a paru présenter un intérêt plus immédiat pour plusieurs raisons.

D'abord, le nitrile cinnamique est plus stable que le nitrile crotonique, ce dernier se transformant avec une grande facilité en son isomère stéréochimique.

Ensuite, on connaît déjà plusieurs corps appartenant au groupe cinnamique qui sont employés en médecine et l'étude de ses dérivés peuvent nous amener à la découverte de médicaments précieux et à élucider le mécanisme de leur action.

Enfin, la substitution d'un groupe phényl permet d'introduire dans la même molécule une fonction phénolique en même temps qu'une fonction nitrile et les composés de ce genre avaient pour nous un certain intérêt.

Le nitrile cinnamique était connu comme un corps de préparation difficultueuse. KRUSS l'avait obtenu dans l'action du sulfocyanure de plomb sur l'acide cinnamique. ROSSUM a pu le préparer par l'action du perchlorure de phosphore sur la cinnamide. Mais ce sont plutôt des procédés de formation qui ne donnent naissance qu'à de très-petites quantités de produit et qu'il est bien difficile de purifier complètement.

J'ai eu recours à un procédé que j'ai déjà publié antérieurement (1) et qui me permet de l'obtenir en aussi grande quantité que je le désire et dans un état de pureté irréprochable.

Je prépare d'abord l'acide α cyanocinnamique en portant à la température de 180° environ un mélange à molécules égales de benzaldéhyde et d'acide cyanacétique, la réaction est vive, la condensation se produit avec élimination d'eau et l'acide α cyanocinnamique se dépose par refroidissement. Je fais ensuite cristalliser à plusieurs reprises dans l'alcool chaud et j'obtiens un corps pur fondant à 180°.

Pour obtenir le nitrile cinnamique, j'introduis cet acide α cyanocinnamique dans une cornue reliée à un récipient, je fais le vide dans

(1) FIQUET : Annales de Physique et Chimie, 6e série, t. 29.



l'appareil et je chauffe au bain-marie à huile vers 190°, le nitrile distille en même temps que CO^2 se dégage, je rectifie ensuite plusieurs fois et les portions bouillant à 255° sont constituées par du nitrile cinnamique pur.

Ce nitrile est très-toxique, moins actif que l'acide cyanhydrique, mais il présente avec lui certaines analogies, ainsi que le prouvent les expériences qui suivent :

9 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 645 gr.

Injection intrapéritonéale de nitrile cinnamique, 2 centigr. par kilogramme d'animal, en solution alcoolisée (37° centigr.) 10 c.c.

4 h. 25'. Immédiatement après l'injection, les pupilles se dilatent, puis l'animal paraît inanimé.

Une minute après, il fait quelques mouvements, la respiration est très-irrégulière, la dyspnée est très-vive.

4 h. 30'. Ralentissement de la respiration, 30 inspirations par minute.

4 h. 45'. L'animal ne réagit pas à la chaleur, il ne manifeste aucune douleur lorsqu'on le touche avec une tige de platine rougie au feu.

La respiration est un peu moins ralentie, 50 inspirations par seconde.

Poussé vivement avec le pied, il roule comme une masse inerte.

5 h. 20'. L'animal est toujours étendu à terre, il fait quelques mouvements des pattes.

Il meurt dans la soirée.

Une dose de deux centigr. par kilogramme, c'est-à-dire deux tiers de goutte, un peu plus d'un tiers de goutte pour le cobaye soumis à l'expérience a été suffisante pour amener la mort, c'est donc un corps d'une toxicité analogue à celle de l'acide cyanhydrique.

Plusieurs autres expériences nous ont donné les mêmes résultats; cependant chez un cobaye mâle et vigoureux, pesant 775 gr., la dose de 2,8 centigr. a été insuffisante pour amener la mort. Toutefois, l'état de l'animal était très-grave, dyspnée, paralysie, convulsions, stupeur profonde, le lendemain il avait perdu 100 gr., le surlendemain 105 gr., il ne pesait plus alors que 670 gr.

On observe les mêmes accidents chez les lapins qui ont absorbé le même produit en injection intraveineuse avec cette différence que l'intoxication est beaucoup plus rapide.

Lapin mâle. Poids : 1800 gr. Température rectale 39°.

Injection intraveineuse de 4 centigr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (20 c.c. de solution alcoolique à 37° centigr.).

29 janvier 1900. A peine l'injection est-elle terminée que l'on s'aperçoit que l'animal a cessé de vivre sans qu'aucune manifestation apparente se soit fait sentir.

Lapin mâle. Poids : 2130 gr.

Injection intraveineuse de 2,8 centigr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (14 c.c. dans les mêmes conditions).



2 février 1900. Même résultat. L'animal a cessé de vivre pendant l'opération, sans troubles manifestes.

Les autopsies de ces deux lapins montrent qu'ils sont morts le cœur en systole ventriculaire. On remarque une stase sanguine générale des viscères et une forte odeur de nitrile cinnamique.

Rien du côté du cerveau et du bulbe.

L'action par voie intraveineuse est, comme on peut facilement s'en rendre compte, beaucoup plus rapide que par voie intrapéritonéale car en se reportant aux expériences citées plus haut une dose équivalente chez un cobaye n'avait produit la mort que plusieurs heures après l'injection.

31 janvier 1900. Lapin femelle. Poids : 2570 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse (veine marginale) de 1 centigr. 3 mgr. de nitrile cinnamique par kilogramme d'animal (solution au cinquième).

3 h. 15'. A peine l'injection est-elle faite que l'animal se raidit, ses pupilles se dilatent, on croit qu'il va mourir.

Mis à terre, il a les plus grandes difficultés pour respirer, il est pris de convulsions, tombe sur le ventre. Opisthotonos, puis paralysie du train de derrière; il reste dans cet état environ 2 minutes.

Ensuite il se meut sur ses pattes, quoique avec difficulté et la dyspnée s'amende. Il fuit la lumière et se cache dans les endroits obscurs.

3 h. 30'. L'animal absorbe un peu d'eau. Il est agité mais ne paraît plus souffrir, la paralysie a disparu.

3 h. 40'. La respiration est ralentie, 62 inspirations par minute. Température rectale 39°5. L'animal est très alerte.

Tous les symptômes de malaise ont disparu, il mange avec avidité (l'animal était à jeun depuis 10 heures du matin).

1er février.	Poids :	2550 gr.	Température	rectale	38°8.	Etat général, bon.
2 »	»	2550 »	»	»	39°2.	Id.
3 »	»	2600 »				Id.

Ainsi, avec une dose moindre, un peu plus de 1/3 de goutte par kilogramme d'animal, on voit se dérouler la plupart des troubles communs à la classe des nitriles. Le nitrile cinnamique se conduit en effet comme un agent dyspnéique convulsif et paralytique comme les autres corps que nous avons étudiés, mais avec une très-grande activité.

Influence de la substitution du groupe COOH dans la molécule du nitrile cinnamique.

La remarque générale que nous avons faite que la substitution du groupe carboxyle dans une molécule fait diminuer sa toxicité, trouve une vérification dans le cas du nitrile cinnamique.

En effet, l'acide α cyanocinnamique est environ 10 fois moins toxique que le nitrile correspondant ainsi que le prouvent nos expériences. Nous



rapportons quelques unes des plus caractéristiques faites sur des cobayes et sur des lapins.

13 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 640 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,25 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal (saturée par la soude) en solution aqueuse au dizième.

3 h. 42′. Après l'injection l'animal ne parait pas sensiblement troublé, la respiration est à peu près normale.

4 h. L'animal paraît souffrir, il est pelotonné sur lui-même dans un état de torpeur, on observe de la parésie du train de derrière.

4 h. 3′. Paralysie du train de derrière, qui dure 10 minutes environ, puis les symptômes généraux s'amendent et l'animal revient peu à peu à l'état normal.

Dans un certain nombre d'autres expériences, les phénomènes sont concordants, mais on doit cependant noter deux cas de mort, avec une dose équivalente.

Cobaye mâle. Poids : 605 gr. Mort le lendemain.

Cobaye mâle. Poids : 560 gr. Mort après 44 minutes.

On doit donc admettre que la dose de 0,25 gr. par kilogramme d'animal est voisine de la limite de toxicité, car avec des doses plus élevées la mort se produit toujours en plus ou moins de temps avec la même succession de symptômes.

Cobaye	mâle.	Poids :	660 gr.	0,30 gr.	par kilogramme.	Mort	après	38	minutes.
»	»	»	650 gr.	0,40 gr.	»	»	»	20	»
»	»	»	675 gr.	0,50 gr.	»	»	»	35	»

En injectant une dose de 1 gr. par kilogramme d'animal, les symptômes sont plus rapides et plus accentués.

9 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 600 gr.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal, en solution aqueuse au dizième.

4 h. Aucun symptôme de malaise, il urine abondamment au bout de 2 minutes.

4. h. 7′. L'animal était calme jusqu'à ce moment. Tout à coup il tombe sur le ventre le museau contre terre, puis il est pris de mouvements convulsifs, saccadés, entrecoupés de moments de repos (convulsions cloniques). La respiration est très-pénible.

4 h. 10′. Le train de derrière est paralysé, le train de devant commence à se paralyser, la respiration est très-pénible. De temps en temps l'animal fait des efforts pour se mettre sur ses pattes, c'est en vain, il retombe lourdement.

4 h. 15′. Mort.

En injection intraveineuse chez les lapins, on obtient les mêmes résultats.

23 mars 1900. Lapin mâle. Poids 2450 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse (veine marginale de l'oreille) de 0,30 d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal en solution aqueuse au dixième.

4 h. 45'. Aussitôt après l'injection les pupilles sont dilatées, les globes oculaires sortis de leurs orbites, puis on observe de l'angoisse, de l'irrégularité dans la respiration, de la dyspnée.

Le train de derrière et de devant se paralysent progressivement, l'animal se traîne très-péniblement sur le ventre, il urine à plusieurs reprises. Puis il tremble et on provoque facilement la trépidation spinale.

4 h. 50'. État de stupeur, la respiration est très-lente. 28 inspirations à la minute.

4 h. 53'. Mort.

26 janvier 1900. Lapin mâle. Poids : 2300 gr. Température rectale 39°7.

Injection intraveineuse de 0,13 gr. d'acide α cyanocinnamique par kilogramme d'animal (saturé par la soude) en solution aqueuse au dizième.

3 h. 20'. Immédiatement après l'injection il s'écoule de la plaie environ 2 c.c. de sang qui n'ont coagulé qu'au bout de 10 minutes environ.

3 h. 25'. Respiration irrégulière. Dyspnée. Exophthalmie. Sécrétions lacrymales abondantes. Angoisse. L'animal urine abondamment.

3 h. 40'. L'animal est pelotonné, immobile, en état de stupeur puis les phénomènes s'amendent, on observe encore de l'exophthalmie. Température rectale 38°7.

4 h. Son état s'améliore, la respiration est encore gênée.

4 h. 40'. L'animal est revenu à l'état normal. Température rectale 40°3.

27 janvier. Température rectale 39°4. Poids : 2220 gr., l'animal a perdu 80 gr., mais son état général est très-bon, il se montre très-vigoureux.

29 janvier. Température rectale 39°6. Poids : 2210 gr.

31 janvier. Poids : 2310 gr.

2 février. Poids : 2370 gr.

6 février. Poids : 2320 gr.

Il devient évident que la substitution du groupe carboxyle a fait diminuer la toxicité du nitrile cinnamique comme celle du nitrile acétique. D'autre part, les nouveaux corps présentent encore les propriétés des nitriles, il suffit de jeter les yeux sur les expériences décrites pour constater qu'aussi bien dans les nitriles que nous avons étudiés que dans leurs dérivés carboxylés, on retrouve les trois stades principaux de dyspnée, de convulsion et de paralysie et le même processus général d'intoxication.

Le groupe CAz possède en outre des propriétés antithermiques et antiseptiques qu'il communique à la molécule dans laquelle il entre en constitution et qui permettent d'espérer on tirer un emploi thérapeutique.

DÉRIVÉS PHÉNOLIQUES DE L'ACIDE α CYANOCINNAMIQUE.

Nous venons de démontrer que la substitution d'un groupe carboxyle dans certains nitriles appartenant à des séries différentes avait la propriété de modifier leurs propriétés physiologiques en les rendant plus facilement tolérables par l'organisme. Il devenait intéressant de rechercher comment agiraient d'autres groupements substitués dans les mêmes conditions. Mais



auparavant j'ai résolu d'épuiser, dans une certaine mesure, l'étude de l'acide α cyanocinnamique.

Cet acide cyanocinnamique est susceptible par son groupe phényl de donner naissance à des dérivés phénoliques. L'addition de ce nouveau groupement doit ajouter des propriétés antiseptiques à celles que nous avons déjà étudiées.

Mais ces dérivés phénoliques n'existaient pas plus que l'acide cyanocinnamique, j'ai dû chercher un procédé pour les préparer.

La substitution d'un oxhydrile dans la partie aromatique de la molécule d'acide cyanocinnamique peut se faire de trois façons différentes et donner naissance à trois isomères :

l'acide orthoxycyanocinnamique;
l'acide métaoxycyanocinnamique;
l'acide paraoxycyanocinnamique.

Nous allons indiquer maintenant comment nous les avons obtenus.

Acide métaoxycyannamique.

Pour préparer cet acide métaoxycyannamique, on fait réagir l'aldéhyde phénol-métaoxybenzaldéhyde sur l'acide cyanacétique.

On prend 122 gr. de métaoxybenzaldéhyde(1), 85 gr. d'acide cyanacétique et 100 gr. d'acide acétique cristallisable. On mélange le tout dans un ballon de 500 gr., on chauffe à ébullition avec réfrigérant à reflux pendant 2 heures. Après ce temps, on laisse refroidir, un composé cristallin se dépose, on le recueille, on l'essore à la trompe et on l'introduit dans un ballon avec deux litres d'eau environ et 10 gr. de noir animal bien lavé. On porte à ébullition pendant 3 heures, on filtre le liquide bouillant et le corps cristallise par refroidissement en petits prismes jaunâtres très-nettement définis. On purifie par plusieurs cristallisations successives et on obtient un corps fondant à 224° en se décomposant.

Le rendement est théorique.

Acide paraoxycyanocinnamique.

Cet acide se prépare dans les mêmes conditions que le précédent, la réaction se fait plus rapidement.

On fait réagir à ébullition 122 gr. de paraoxybenzaldéhyde, 85 gr. d'acide cyanacétique et 100 d'acide acétique glacial.

La réaction est terminée au bout d'une heure. Le corps cristallisé est

---

(1) La métaoxybenzaldéhyde a été obtenu par diazotation du dérivé amidé correspondant, lequel a été préparé par réduction de la benzaldéhyde métanitrée.



traité par le noir animal comme précédemment, mais on ne peut le faire cristalliser dans l'eau à cause de sa faible solubilité. On reprend le résidu par l'alcool bouillant à 60° centésimaux, il cristallise alors en petits prismes blanchâtres après plusieurs purifications par cristallisations successives dans l'alcool à 60°, il fond à 245° en se décomposant.

Comme pour le précédent les rendements sont très-bons et voisins de la réaction théorique.

Acide orthoxycyanocinnamique.

La préparation de cet acide rencontre plus de difficultés à cause des produits de condensation et de polymérisation qui accompagnent sa formation. Dans les cas précédents, la présence de l'acide acétique en réglant la température, s'oppose à la production de ces composés secondaires, mais ici, l'intervention de l'acide acétique est impuissante à cause d'une réaction spéciale particulière au dérivé ortho. En effet, à peine est-il formé que l'oxhydrile du groupe aromatique se porte sur le carboxyle et donne un anhydride interne, d'où résulte la formation d'un nitrile ocumarique.

```
        C — CH = C<CAz                        C — CH = C<CAz
        /\          CO                        /\          CO
 HC//    \C — O |H    HO|             HC//    \C———O———/
  |       ||                = H²O +    |       ||
 HC\\    /CH                          HC\\    /CH
      \/                                   \/
      CH                                   CH
```

Cependant, s'il est difficile de préparer l'acide libre, on peut obtenir ses sels et ses éthers en bloquant l'oxhydrile du groupe carboxyle et en effet la réaction se fait facilement en faisant réagir l'aldéhyde salicylique sur le cyanacétate d'éthyle ou un cyanacétate alcalin.

Préparation. — On prend une molécule de cyanacétate de sodium et on le réduit en poudre fine, on l'introduit dans un ballon avec un excès d'aldéhyde salicylique. On chauffe au bain d'huile maintenu à la température de 170°, en ayant soin d'agiter constamment la masse de façon à établir un contact intime entre le sel et le liquide, la réaction a lieu avec grand dégagement de chaleur et production de vapeur d'eau. On laisse ensuite refroidir, le contenu du ballon se prend en masse cristalline. On reprend par l'alcool bouillant à 90° et on purifie par cristallisation successives. On obtient alors un sel jaunâtre cristallisé en aiguilles, soluble dans l'eau et l'alcool (1).

(1) Les propriétés chimiques et les analyses de ces corps ont été publiées au congrès



Propriétés physiologiques des acides oxycyanocinnamiques.

Dans bien des cas la substitution d'un oxhydrile phénolique dans une molécule fait augmenter la toxicité du produit, ainsi le phénol est plus toxique que la benzine, l'acide salicylique plus toxique que l'acide benzoïque. Cependant, lorsqu'on substitue l'oxhydrile phénolique dans la molécule de l'acide cyanocinnamique, le composé résultant est moins toxique que l'acide primitif, il en est de même pour les 3 dérivés ortho, méta, para. Il serait intéressant de rechercher si cette propriété est particulière à la présence du groupe nitrile.

7 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 770 gr. Température rectale 39°.

Injection intrapéritonéale de 0,30 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) par kilogramme d'animal en solution aqueuse au cinquantième.

La dose injectée est supérieure à la dose toxique du produit non phénolique.

3 h. 45'. L'injection est douloureuse. Presque immédiatement après, l'animal s'affaisse, le train de derrière est paralysé, l'animal se traîne sur ses pattes de devant et fuit la lumière.

La respiration est irrégulière et pénible. Après avoir présenté un maximum, les malaises s'amendent.

4 h. 10'. L'animal revient à l'état normal.

4 h. 30'. Température 38°6.

8 février. Poids : 715 gr.

9 février. Poids : 725 gr. Il avait perdu 20 gr. et son état général était normal.

D'autres expériences ont été faites avec des doses plus élevées; on observe les mêmes phénomènes plus ou moins accentués.

Il me paraît inutile de les décrire puisqu'elles concourent au même résultat.

N° 1.	Cobaye	mâle.	Poids:	740 gr.	Quant.	par	kilogr.	0,38.	Mêmes observations que dans l'expérience précédente.
N° 2.	»	»	»	527 »	»	»	»	0,30.	Id. Survie sans état grave.
N° 3.	»	»	»	485 »	»	»	»	0,30.	Id., id.
N° 4.	»	»	»	470 »	»	»	»	0,30.	Id., id.

Les urines donnent avec le perchlorure de fer la réaction grenat-violette de l'acide salicylurique, ce qui tend à faire admettre que dans l'organisme le groupement salicylique agit pour son compte et que le reste de la molécule est détruit dans l'organisme.

Il résulte des expériences précédentes que jusqu'à 0,40 gr. par kilo-

---

de chimie pure, Paris 1900, et seront ultérieurement complétées au Bulletin de la Société chimique.



gramme l'acide orthoxycyanocinnamique n'est pas toxique. Pour produire la mort, il faut aller jusqu'à 0,50 gr.

8 février 1900. Cobaye mâle. Poids : 640 gr.

Injection intrapéritonéale de 0,50 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique par kilogramme d'animal (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au cinquantième.

4 h. 40'. L'injection est très-douloureuse. Aussitôt après, l'animal se traine sur ses pattes de devant, fuit la lumière; dyspnée, le train de derrière complètement paralysé.

5 h. 20'. Les symptômes de paralysie s'accentuent, la respiration se ralentit.

6 h. Mort.

En injection intraveineuse les phénomènes sont plus tranchés, ainsi que le montre l'expérience suivante :

26 janvier 1900. Lapin mâle. Poids : 2300 gr. Température rectale 39°4.

Injection intraveineuse de 0,09 gr. d'acide orthoxycyanocinnamique par kilogr. d'animal (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au cinquantième.

3 h. 45'. L'injection est douloureuse.

Quelques secondes après l'injection, les pupilles sont dilatées. Exophthalmie. La respiration est pénible et irrégulière.

Quelques minutes après l'injection, on observe de la parésie du train de derrière et du train de devant, des tremblements nerveux.

On provoque facilement la trépidation spinale.

4 h. 5'. Les symptômes s'amendent, la paralysie disparaît, mais la respiration est toujours pénible.

Température 38°7.

5 h. L'animal revient à son état normal.

27 janvier. Poids : 2210 gr. Température 37°3.

Il a perdu 90 gr., mais son état général est bon, les urines donnent encore la réaction salicylurique.

29 janvier. Poids : 2200 gr.
31 » » 2190 »
3 février. » 2380 »
6 » » 2230 »

Le corps que nous venons d'étudier présente bien les caractères généraux des nitriles, mais sa toxicité est peu accentuée, il agit moins sur la respiration et son action sur le système nerveux est plus marquée.

Sa constitution moléculaire nous permet d'envisager son importance probable en thérapeutique. En effet, il contient un groupe nitrile qui contribue à donner au corps des propriétés antipyrétiques, antithermiques, en même temps qu'il exerce une action antiseptique et antipasmodique. Il est évident qu'il agit par son groupe salicylique qui a une influence sur l'organisme, puisqu'on le retrouve dans les urines dans les mêmes conditions que les malades qui absorbent du salicylate de soude.



Un corps ainsi constitué doit agir efficacement dans certaines pyrexies et en particulier dans le rhumatisme articulaire aigu avec excitation cérébrale.

On sait que les phénols disubstitués sont plus ou moins actifs suivant la variété isomérique que l'on considère. BINET (1) a établi que le dérivé ortho, la pyrocatéchine, était plus toxique que le dérivé para, l'hydroquinone; le premier produisant la mort chez le lapin à la dose moyenne de 0,22 gr. par kilogramme d'animal, l'autre 0,33 gr. et que le dérivé méta, la résorcine, était beaucoup moins toxique et qu'il fallait injecter la dose de 0,45 gr. pour produire le même résultat.

J'ai constaté que la série des phénols isomériques dérivés de l'acide cyanocinnamique se conduisait d'une façon analogue lorsque ceux-ci étaient introduits dans l'organisme. Les expériences qui suivent le prouvent.

7 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 635 gr. Température 39°.

Injection intrapéritonéale de 0,50 gr. par kilogramme d'animal d'acide paraoxy-cyanocinnamique (la fonction acide étant saturée par la soude) en solution aqueuse au vingtième.

2 h. 45′. Immédiatement après l'injection, l'animal est un peu agité, il paraît inquiet et respire péniblement.

2 h. 55′. L'animal se pelotonne et se met à tremblotter.

3 h. Etat d'anxiété. Dyspnée, respiration irrégulière. La sensibilité est conservée.

4 h. 20′. L'animal ne paraît plus souffrir. 100 inspirations à la minute. Température rectale 38°1.

8 mars. Poids : 607 gr. Température rectale 39°.

En expérimentant avec des doses plus élevées on observe des symptômes analogues plus ou moins marqués, mais il faut arriver à la dose de 1 gr. pour amener la mort.

Cobaye mâle.	Poids : 620 gr.	0,75 par kilogr. d'animal.		Survie sans état grave.
»	»	» 560 »	0,90 » »	» Survie après état grave.

7 mars 1900. Cobaye mâle. Poids : 610 gr.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. par kilogramme d'animal d'acide paraoxycyano-cinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au vingtième.

3 h. 30′. Immédiatement après l'injection, l'animal est agité, il respire difficilement.

3 h. 35′. Il tombe sur le derrière sans paralysie accentuée, c'est plutôt une grande faiblesse. Il paraît inquiet, très-énervé, donne des coups de tête contre les murs. Les yeux sont larmoyants.

On provoque facilement la trépidation spinale.

3 h. 50′. La respiration est ralentie, 40 inspirations à la minute, l'animal est morne et abattu.

---

(1) BINET : Revue médicale de la Suisse Romande, 1895.



4 h. 30 inspirations à la minute, difficulté extrême pour respirer, les flancs se distendent considérablement à chaque inspiration.

4 h. 10′. 18 inspirations à la minute, l'animal reste étendu sur le flanc.

4 h. 25′. 11 inspirations à la minute.

4 h. 30′. Mort.

A l'autopsie, les ventricules du cœur sont remplis de caillots. Les méninges sont congestionnés, le bulbe est intact.

Le liquide péritonéal est très-abondant.

Dans une autre expérience sur un cobaye mâle de 575 gr. avec la même dose par kilogramme d'animal, les mêmes symptômes se sont succédés et l'animal est mort 1 h. 5′ après l'injection.

La dose toxique pour le dérivé para est par conséquent voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal, elle est donc moitié moins élevée que pour le dérivé ortho. Les symptômes physiologiques sont analogues avec cette différence que la paralysie est moins accentuée avec le dérivé para. Nous allons voir que le dérivé méta est dépourvu de propriétés toxiques.

8 mai 1900. Cobaye mâle. Poids : 560 gr. Température 38°5.

Injection intrapéritonéale de 1 gr. par kilogramme d'animal d'acide métaoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au dixième.

4 h. Aussitôt après l'injection, l'animal est calme, pelotonné.

4 h. 10′. Respiration un peu gênée, paralysie très-fugace du train de derrière. On lui donne ensuite à manger, il se jette avec avidité sur la nourriture et ne paraît plus impressionné par le produit.

5 h. Etat normal.

Des doses plus élevées ne produisent pas de troubles sérieux.

Cobaye mâle,	490 gr.	1,50 gr.	par kilogr. d'animal.	Pas de troubles sérieux.
» »	580 »	2 »	» »	» Id.

8 mai 1900. Cobaye mâle. Poids : 680 gr.

Injection intrapéritonéale de 3 gr. par kilogramme d'animal d'acide métaoxycyanocinnamique (la fonction acide saturée par la soude) en solution aqueuse au dixième.

4 h. 30′. Immédiatement après l'injection, la respiration est irrégulière, l'animal est agité.

4 h. 35′. Etat anxieux, respiration très-gênée.

4 h. 40′. Urine abondamment.

4 h. 45′. Les phénomènes s'amendent, l'animal mange.

5 h. Etat normal. Température 39°2.

Le lendemain l'animal était en bon état de santé.

Cet acide métaoxycyanocinnamique n'est donc pas toxique et même lorsqu'on le fait ingérer par la voie stomacale, il est très bien supporté et excite l'appétit. Il est d'une amertume assez prononcée et agit comme les amers en général. Ce corps comme le dérivé ortho sera l'objet d'une étude plus complète.



Si cet acide est inoffensif par la voie intrapéritonéale et la voie stomacale, il n'en est pas de même quand on l'introduit directement dans la circulation veineuse. En effet, un lapin mâle de 2080 gr. qui avait reçu 0,72 gr. de cet acide par kilogramme d'animal en injection intraveineuse, est mort en moins d'un quart d'heure, en présentant tous les signes de l'embolie.

A l'autopsie, on trouve le cœur largement dilaté par des gaz qui s'échappent lorsqu'on perfore la paroi avec la pointe d'un bistouri. Le sang est altéré et noir, il se produit certainement dans l'économie une action secondaire qui provoque la formation de gaz en même temps que la décomposition des principes constituants du sang.

Tableau résumé des expériences décrites dans le mémoire.

Acétonitrile.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.
Toxicité voisine de 1,25 c.c. par kilogramme = 1 gr.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
690 gr.	0,2 c.c.	Survie sans état sérieux.
600 »	0,5 »	Id.
685 »	0,5 »	Id.
610 »	0,5 »	Mort le lendemain.
590 »	1 »	Survie après état sérieux.
550 »	1 »	Id.
590 »	1 »	Id.
520 »	1,25 »	Id.
650 »	1,50 »	Mort après 2 heures.
610 »	1,75 »	Mort après 2 h. 30'.

Lapins mâles. Injection intraveineuse d'acétonitrile en solution aqueuse au tiers.
Toxicité voisine de 1,25 c.c. par kilogramme = 1 gr.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2060 gr.	1 c.c.	Survie sans état sérieux.
2090 »	1 »	Id.
2220 »	1 »	Id.
2120 »	1 »	Id.
2220 »	1,25 »	Mort dans la nuit.
2500 »	1,50 »	Mort après 6 minutes.
2000 »	1,50 »	Mort après 5 minutes.

Nitrile cinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale de nitrile cinnamique au cinquième.
Toxicité voisine de 0,02 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
645 gr.	0,019 gr.	Mort après 2 heures.
775 »	0,02 »	Survie après état très-grave,



Lapins mâles. Injection intraveineuse de nitrile cinnamique au cinquième.

Toxicité voisine de 0,02 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2570 gr.	0,013 gr.	Survie après état grave.
2130 »	0,028 »	Mort en 2 minutes.
1840 »	0,04 »	Mort en 1 minute.

Acide cyanacétique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale d'acide cyanacétique en solution aqueuse au tiers.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
575 gr.	1,50 gr.	Pas de troubles manifestes.
645 »	2 »	Dyspnée. Parésie.
575 »	2,50 »	Mort le lendemain.
590 »	3 »	Mort après 1 h. 20'.
605 »	3,50 »	Mort après 30 minutes.

Lapins mâles. Injection intraveineuse en solution aqueuse au tiers.

Toxicité voisine de 2,30 gr. par kilogramme.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2600 gr.	2 gr.	Mort.
2150 »	2,50 »	Survie sans état grave.
2170 »	2,50 »	Id.
2320 »	3 »	Mort après 7 minutes.
2000 »	3 »	Mort après 5 minutes.
2170 »	3,50 »	Mort.

Acide α cyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au cinquième.

Toxicité voisine de 0,25 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
600 gr.	1 gr.	Mort après 15 minutes.
675 »	0,50 »	» » 35 »
650 »	0,40 »	» » 20 »
660 »	0,30 »	» » 38 »
560 »	0,25 »	» » 44 »
605 »	0,25 »	Mort le lendemain.
640 »	0,25 »	Survie après état grave.

Lapins mâles. Injection intraveineuse en solution au cinquième.

Toxicité voisine de 0,25 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2300 gr.	0,078 gr.	Survie sans état sérieux.
2300 »	0,13 »	Id.
2000 »	0,30 »	Mort après 8 minutes.
2400 »	0,25 »	Mort après 50 minutes.

Acide orthoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au cinquantième.

Toxicité voisine de 0,50 gr. par kilogramme d'animal.



Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
770 gr.	0,30 gr.	Survie sans état sérieux.
740 »	0,38 »	Id.
527 »	0,30 »	Id.
485 »	0,30 »	Id.
470 »	0,30 »	Id.
640 »	0,50 »	Mort après 1 h. 20'.

Lapin mâle. Injection intraveineuse.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2300 gr.	0,1 gr.	Survie sans état troublé.

Acide paraoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au vingtième. Toxicité voisine de 1 gr. par kilogramme d'animal.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
635 gr.	0,50 gr.	Survie sans état sérieux.
620 »	0,75 »	Id.
560 »	0,90 »	Id.
610 »	1 »	Mort après 1 heure.
575 »	1 »	» » 45 minutes.

Acide métaoxycyanocinnamique.

Cobayes mâles. Injection intrapéritonéale en solution aqueuse au dixième. N'est plus toxique.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
560 gr.	1 gr.	Pas de troubles sérieux.
490 »	1,50 »	Id.
580 »	2 »	Id.
680 »	3 »	Id.

Lapin mâle. Injection intraveineuse.

Poids de l'animal.	Quantité injectée par kilogr.	
2080 gr.	0,72 gr.	Accidents d'embolie.

Il conviendrait maintenant de faire la même étude sur les homologues supérieurs de l'acétonitrile et du nitrile cinnamique (1). Cette étude a été commencée et quelques résultats ont même été publiés par nous (2). Il ressort de ces expériences que les nitriles de la série grasse normale sont d'autant plus toxiques qu'on s'élève dans la série jusqu'à une certaine limite (3). J'ai vérifié que l'acide œnanthylidène-cyanacétique était peu

(1) Ces homologues supérieurs ont déjà été préparés en grande partie, mais les expériences physiologiques ne sont pas encore publiées. Voir : Fiquet, Annales de Physique et Chimie, 6e série, t. 29.

(2) Labussière : *Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique.* Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1900.

(3) Meurice : Archives internationales de Pharmacodynamie, 1900. (Ce mémoire qui contient une étude physiologique sur un grand nombre de nitriles simples à chaîne normale, n'était pas paru au moment de la publication de cette partie de notre travail.)



toxique, mais je n'ai pas jusqu'alors poussé plus loin mes investigations. Cependant les résultats déjà obtenus dans cette voie, me permettent d'espérer sinon d'affirmer la généralité des propriétés que je viens de décrire pour les nitriles et leurs dérivés de substitution.

Conclusions.

Nous avons étudié l'action physiologique d'un certain nombre de nitriles parce qu'ils constituent des corps dont la structure chimique est définie, qu'ils ont une action énergique sur l'organisme et que les matières albuminoïdes qui prennent naissance dans l'organisme, appartiennent à ce groupe.

Nous avons écarté le plus possible les causes d'erreurs inhérentes aux animaux. Ceux-ci étaient depuis longtemps déjà dans notre laboratoire et se trouvaient en bon état de santé au moment de nos expériences. C'étaient de jeunes animaux de 5 mois environ qui avaient augmenté de poids normalement et se trouvaient par conséquent dans les meilleures conditions pour une bonne expérimentation.

La fonction -COOH avait été préalablement saturée par un alcali, j'ai choisi la soude parce que c'est une base qui existe normalement dans le plasma et qui n'est pas susceptible d'introduire des perturbations dans l'organisme.

Les injections ont été faites chez les lapins dans la veine marginale de l'oreille et chez les cobayes dans le péritoine à la partie moyenne de l'abdomen.

De ces expériences, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les nitriles sont en général toxiques, mais cette toxicité est variable avec la complexité moléculaire.

La substitution d'un groupement -COOH fait diminuer considérablement les propriétés nocives des nitriles sans toutefois leur faire perdre les caractères physiologiques inhérents à la fonction -CAz. Nous retrouvons en effet dans l'administration de ces dérivés les propriétés rappelant celles du groupe cyané en général. Ce fait peut avoir une importance en pharmacodynamie, car elle nous permet de prévoir certaines propriétés d'un grand nombre de médicaments chimiques et d'administrer au malade à des doses suffisantes des médicaments dont nous redoutons l'action toxique.

2° Les caractères physiologiques des nitriles sont communs dans une certaine mesure et se conduisent d'une façon générale comme des agents dyspnéïques, convulsifs et paralytiques.

Les plus toxiques ont une action qui rappelle les symptômes observés

dans l'injection à des lapins d'urine de malades en imminence de coma diabétique.

3° Les matières albuminoïdes sont des nitriles, elles en ont les caractères chimiques (1), elles ne sont pas toxiques grâce à leur complexité même, mais on conçoit aussi que si l'addition de certains groupements tels que CO^2H fait diminuer la toxicité, d'autres dont je n'ai pas encore achevé l'étude, agissent de même. Par suite, il devient admissible que des soustractions moléculaires peuvent transformer un corps non toxique en un poison redoutable. Les matières albuminoïdes en sont un exemple, elles se décomposent dans l'organisme sous l'influence des agents diastasiques en donnant des produits d'oxydation et d'hydratation qui concourent à la formation d'eau, d'acide carbonique et d'urée.

Mais si les oxydations font défaut, nous verrons apparaître dans l'organisme des groupements moléculaires, provenant d'une transformation incomplète de ces matières albuminoïdes (2), qui pourront être elles-mêmes des matières albuminoïdes moins complexes, qui constitueront de véritables toxines susceptibles de donner naissance par une dislocation plus avancée à des corps tels que les nitriles amidobutyrique et oxybutyrique (3).

Pour que ces nitriles soient complètement détruits, il est nécessaire qu'ils subissent les phénomènes d'oxydation et d'hydratation qui constituent les deux principaux processus de désassimilation des albuminoïdes dans l'économie.

Il ne nous paraît donc pas étonnant que dans les cas graves de diabète, nous observions dans l'urine des caractères de toxicité analogues à ceux des nitriles. Il est évident, en effet, que le processus d'oxydation est entravé, la preuve nous en est donnée par ce fait que le glucose qui normalement devrait être brûlé d'après l'équation

$$C^6H^{12}O^6 + 6O^2 = 6CO^2 + 6H^2O$$

demeure sans modification dans le sang et passe dans les urines.

Les phénomènes d'hydratation persistent cependant, car ils sont intimement liés à la vie de la cellule et transforment le groupe nitrile en acide carboxylé par fixation de deux molécules d'eau en donnant naissance à de l'ammoniaque.

(1) ARMAND GAUTIER : Leçons de chimie biologique, p. 44. (MASSON, édit.)

(2) Il y aurait lieu de faire un rapprochement avec les toxines des peptones qui sont elles mêmes le produit d'un agent diastasique sur l'albumine. (Voir FIQUET : *Les Peptones dans l'organisme.* Arch. de Médecine expérimentale, 1898).

(3) L'acide amidobutyrique a été trouvé par SCHUTZENBERGER dans les produits de décomposition des albuminoïdes. Annales de Physique et Chimie.



L'acide β amidobutyrique, par exemple, duquel dérive l'acide β oxybutyrique, proviendrait donc de l'hydratation du nitrile β amidobutyrique (1)

$$CH^3\text{-}\underset{\displaystyle AzH^2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH^2\text{-}CAz + 2H^2O = AzH^3 + CH^3\text{-}\underset{\displaystyle AzH^2}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH^2\text{-}COOH.$$

Cette hydratation du nitrile amidobutyrique donnant naissance à de l'ammoniaque et à de l'acide amidobutyrique, sans aboutir à l'urée, suivie à son tour de l'hydratation de l'acide amidobutyrique, qui donne naissance à de l'ammoniaque également et à de l'acide oxybutyrique, sans aboutir non plus à l'urée, est confirmée par ces deux faits que dans les urines diabétiques on constate :

1° Que l'ammoniaque urinaire est considérablement augmenté;

2° Que la production de l'acétone provenant elle-même de l'acide oxybutyrique ne suit pas les variations de la production de l'urée.

Si à un moment donné la perturbation de l'organisme diabétique s'aggrave encore, le processus d'hydration sera lui-même entravé, les nitriles provenant de la désassimilation imparfaite des substances albuminoïdes demeureront intacts et détermineront par leur extrême toxicité le coma diabétique et peut-être dans d'autres cas des accidents analogues à l'urémie.

La démonstration directe de la présence de ces nitriles toxiques dans l'organisme des diabétiques présentant des accidents comateux ou bien ayant succombé au coma, n'a pas encore été faite; cette conception de la pathogénie du coma diabétique est de date trop récente; en outre, il sera difficile de mettre en évidence et d'isoler des poisons qui agissent en aussi petite quantité et en état d'aussi grande dilution dans les liquides organiques. Il sera difficile également de déterminer exactement quels sont les nitriles auxquels doit être attribué le coma. La grande toxicité de ces corps explique bien l'irrémédiable gravité des accidents comateux une fois qu'ils sont nettement déclarés, et l'impuissance de tous les traitements qui ont été préconisés pour les combattre.

Il en résulterait donc que la cause première de ces accidents serait dûe à une viciation, à une insuffisance d'activité des ferments qui président à l'assimilation et à la désassimilation et par conséquent aux fonctions générales de l'organisme, ensemble de troubles que le professeur BOUCHARD a si judicieusement appelé le ralentissement de la nutrition.

Paris, 10 juin 1900.

---

(1) MEURICE (Archives internationales de Pharmacodynamie, 1900), vient de publier un mémoire, d'après lequel il a expérimenté des nitriles préparés par le chimiste HENRY, en particulier les nitriles oxybutyriques, et constate leur grande toxicité.



Aus dem experimental-pathologischen Institute des Hofrath
Prof. Dr A. Spina in Prag.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Mono-, Di- und Trimethylaminchorhydrats auf den Kreislauf mit Bezug auf die chemische Constitution dieser Verbindungen (1).

VON

M. Dr Emanuel FORMÁNEK,

Docent für medic. Chemie und Oberinspector der k.k. allgem. Untersuchungsanstalt für Lebensmittel an der böhm. Universität in Prag.

In meiner früheren Mittheilung (2) wurde gezeigt, dass intravenöse Injectionen von Ammoniumsalzen den Blutdruck herabsetzen und hierauf über die normale Höhe erheben. Gleichzeitig wird die Pulsfrequenz dahin geändert, dass während der Depression und des beginnenden Ansteigens des Blutdruckes die Herzarbeit beschleunigt, auf der maximalen Höhe derselben aber retardirt wird, wobei die Pulswellen beträchtlich höher werden.

Das Eintreten der Depression des Blutdruckes beruht auf einer Schwächung des Herzens, der Anstieg des Blutdruckes auf Reizung der vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata, im Rückenmarke und zu einem ganz geringen Theile auch auf Reizung der peripheren vasoconstrictorischen Apparate. Das Gefässgebiet, welches sich an der Constriction betheiligt, ist in erster Reihe das Gebiet des Splanchnicus, es sind auch die Gefässe ausserhalb dieses Gebietes an der Blutdruckssteigerung betheiligt. Die Beschleunigung des Pulses wird bewirkt theilweise durch Acceleransreizung, aber die Ammoniumsalze vermögen dieselbe auch durch directe Beeinflussung des Herzens zu bewirken. Die Pulsretardation

(1) Der böhm. Kaiser-Franz-Joseph-Akademie in Prag vorgelegt am 30. März 1900.

(2) *Ueber die Einwirkung der Ammoniumsalze auf den Blutkreislauf und das musculomotorische System.* Arch. internat. de Pharmocodynamie et de Thérapie, vol. VII, p. 229, 1900.



mit Erhöhung der Pulswellen zur Zeit des gesteigerten Blutdruckes ist begründet durch Reizung der Centra des Herzvagus.

Ich habe es mir zur Aufgabe gemacht, auch andere Ammoniakderivate auf ihre Einwirkung auf das Herz und den Kreislauf zu untersuchen. In der vorliegenden Publication soll vor Allem die Einwirkung von Amine näher beleuchtet werden und zwar aus dem Grunde, weil diese Verbindungen von ziemlich grossem toxikologischen Interesse sind, da sie auch unter den Fäulnisszersetzungsproducten der Eiweissstoffe vorgefunden und daher auch zu den sogenannten Ptomainen gerechnet werden. Weiter auch deswegen, weil, nachdem die Wirkung der Ammoniumsalze bekannt ist und die Amine durch Substitution des Wasserstoffes im Ammoniak von Alkylgruppen entstehen, durch diese Untersuchung auch die Veränderungen der toxicologischen Wirkungen erklärt werden können.

Die Constitution der Amine ist durch WURTZ und speciell durch die Arbeiten A. W. HOFFMANN's sichergestellt worden. Aus dem Ammoniak durch den Austausch der Wasserstoffatome gegen Alkylreste entstehend. sind die Amine eben als dem Ammoniak ganz analog gebaut aufzufassen. Man bezeichnet dieselben je nachdem, ein, zwei oder alle drei Wasserstoffatome substituirt sind, primäre, secundäre oder tertiäre Amine oder Amidbasen, Imidbasen oder Nitrilbasen.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ H \\ H \end{matrix} \!\!>\! N \qquad \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ H \end{matrix} \!\!>\! N \qquad \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!>\! N$$

Monomethylamin, primäres Amin, Amidbase. — Dimethylamin, secundäres Amin, Imidbase. — Trimethylamin, tertiäres Amin, Nitrilbase.

In Aminen, ähnlich wie im Ammoniak, besitzt der dreiwerthige Stickstoff die Fähigkeit, aus dem Zustande der Dreiwerthigkeit in den Zustand der Fünfwerthigkeit überzugehen.

Diesem Verhalten zu Folge bilden auch die Amine Salze, welche den Ammoniumsalzen, die von fünfwerthigen Stickstoff abzuleiten sind, analog gebaut sind, so dass dieselben durch directe Addition der Säure zu der betreffenden Base entstehen.

$$N \!<\! \begin{matrix} H \\ H \\ H \end{matrix} + HCl = \begin{matrix} H \\ H \\ H \end{matrix} \!\!>\! N \!<\! \begin{matrix} H \\ Cl \end{matrix}$$

Ammoniumchlorid.

$$N \!<\! \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} + HCl = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!>\! N \!<\! \begin{matrix} H \\ Cl \end{matrix}$$

Trimethylammoniumchlorhydrat.

Mit dieser Veränderung der Werthigkeit ist auch die Möglichkeit

gegeben, dass Verbindungen entstehen, die dem hypothetischen Ammoniumhydroxyd analog sind, in dem die vier Wasserstoffatome der Base durch Alkylreste vertreten sind.

$$\begin{matrix} H \\ H \\ H \\ H \end{matrix} \Big> N - OH = \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big> N - OH$$

hypothetisches Ammoniumhydroxyd. Tetramethylammoniumhydroxyd.

Diese starkbasischen Verbindungen, aus welchen durch Austausch des Hydroxylwasserstoffatoms gegen das Säureradical Salze entstehen, bezeichnete man als quaternäre Ammoniumbasen.

In der vorliegenden Abhandlung befassen wir uns nur mit den primären, secundären und tertiären Methylaminen, die als Chlorhydrate untersucht worden sind.

Über die Wirkung des quaternären Tetramethylammoniumchlorids und dessen Derivaten werden wir uns in einer späteren Publication beschäftigen.

Monomethylamin.

In der Natur kommt das Methylamin in der Mercurialis annua und perennis vor. Es ensteht bei der trockenen Destillation von verschiedenartigen Alkaloiden, wie Codein, Coffein, Morphin und Theobromin sowie auch bei Zersetzungen von solchen Stoffen, in welchen die Methylgruppe directe an Stickstoff gebunden ist, wie z. B. des Creatins und Sarcosins.

Die Bildung des Methylamins aus den oben genannten Alkaloiden beruht ebenfalls darauf, dass die Methylgruppen direct an Stickstoff gebunden sind und bei der Zersetzung zugleich mit dem Stickstoffatom abgespalten werden. Ähnlich ensteht das Methylamin durch Einwirkung von nascirendem Wasserstoff auf Blausäure.

Weiter kommt das Methylamin in den animalischen Ölen, in den Destillationsproducten des Holzes und in der Häringslake vor.

Im Grossen wird es dargestellt durch Einwirkung von Ammoniak auf die Monohalogene der Alkyle.

Das Monomethylamin ist ein farbloses Gas von durchdringendem, ammoniak- und häringsartigem Geruch, lässt sich leicht comprimiren, siedet bei — 6°, spec. Gewicht bei — 11°C : 0,699.

Von Wasser wird es begierig absorbirt. Das Methylamin ist das wasserlöslichste Gas von allen bisher bekannten Gasverbindungen. Das Wasser löst nämlich bei 12°5C. 1150 Vol., bei 25°C. 959 Vol. Methylamin.

Gleich dem Ammoniak gibt das Methylamin mit Salzsäure dicke, weisse Nebel von salzsaurem Methylamin.

Vom Amnoniak unterscheidet sich das Monomethylamin wesentlich dadurch, dass es Aluminiumhydrat aufzulösen vermag, dass es mit Kalium erhitzt dieses unter Abscheidung von Wasserstoff in Cyankalium überführt und dass bei Durchleiten durch ein glühendes Rohr Blausäure liefert.

$$CH_3NH_2 + O_2 = 2H_2O + HCN.$$

Eine eminente Eigenschaft des Methylamins, welche auch zur Entdeckung der Amine führte, ist seine Brennbarkeit. Als WURTZ nämlich die Zersetzung des Cyansäureäthylesters durch Kali untersuchte, glaubte er geraume Zeit, dass das bei dieser Reaction sich entwickelnde Gas Ammoniak sei, bis er, durch die Brennbarkeit desselben aufmerksam gemacht, zur Entdeckung der Amine kam.

Bei unseren Versuchen ist das Chlorhydrat in 20 %-iger Lösung benützt worden.

Die Durchsicht der nachfolgenden Protocolls lehrt, dass das Monomethylaminchlorhydrat in einer ähnlichen Weise wie die Ammoniumsalze auf das Herz und die Blutgefässe einwirkt. Der Blutdruck fällt, steigt dann über die Norm. Die erstere Veränderung wird von einer Pulsbeschleunigung bis in den aufsteigenden Theil der Blutdruckscurve begleitet. Hat sich aber der Blutdruck nach seiner Depression wieder erhoben, so tritt Pulsretardation mit hohen Pulswellen auf.

Versuch I.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		168		
Injection von 2 c.c.	21 dann 16 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 24 % Verlangsamung um 6 %	138 dann 188	Abfall um 16 % Anstieg um 13 %	Die Beschleunigung u. der Druckabfall dauerten etwa 8 Secunden.
Vor der Injection.	16		184		
Injection von 3 c.c.	22 dann 14 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 37 % Verlangsamung um 12 %	144 dann 208	Abfall um 21 % Anstieg um 13 %	Die Beschleunigung und der Abfall dauerten etwa 10 Secunden.
Vor der Injection.	16		186		
Injection von 5 c.c.	27 dann 14 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 68 % Verlangsamung um 12 %	132 dann 226	Abfall um 29 % Anstieg um 21 %	Die Beschleunigung und der Abfall dauerten etwa 10 Secunden.
Vor der Injection.	14		228		
Injection von 2 c.c.	27 dann 18 (kleine Wellen)	Beschleunigung um 92 % Beschleunigung um 28 %	128 dann 310	Abfall um 43 % Anstieg um 36 %	Krampfanfall. Die Beschleunigung u. der Abfall dauerten etwa 20 Sec.

Es trat somit nach drei wiederholten Injectionen die oben geschilderte Erscheinung ein. Nach der vierten Injection blieb die Pulsretardation mit den hohen Pulswellen aus, während die Depression des Blutdruckes und die Steigerung desselben noch immer deutlich nachzuweisen waren.

Die Wirkung des Monomethylaminchlorhydrats ist demgemäss ähnlich der der Ammoniumsalze. Da aber diese Aehnlichkeit keineswegs eine andere Art und Weise der Einwirkung des Monomethylaminchlorhydrats ausschliesst, wurde des Weiteren untersucht, ob auch die ähnliche Wirkung ähnlichen Ursachen entspringt. Zu diesem Zwecke suchte ich mich vorerst über die Ursache der Pulsretardation mit den hohen Pulswellen (auf der maximalen Höhe des Blutdruckes) zu orientiren.

Versuch II.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Manomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16 (hohe Wellen)		214		
Injection von 5 c.c.	20	Beschleunigung um 25 %	170	Abfall um 20 %	Die Veränderung dauerte kurz.
	dann 27	Beschleunigung um 68 %	dann 146	Abfall um 31 %	Die Veränderung hielt länger an.
	dann 18 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 12 %	dann 310	Anstieg um 44 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	23		210		
Injection von 5 c.c.	unzählbar		240	Anstieg um 14 %	Die Veränderung dauerte kurz.
	dann 28	Beschleunigung um 21 %	dann 130	Abfall um 38 %	Die Veränderung war von längerer Dauer.
	dann 28 (kleine Wellen)	Beschleunigung um 21 %	dann 320	Anstieg um 52 %	
Injection von 0,5 c.c. Curare u. von Atropin.					
Vor der Injection.	30		216		
Injection von 6 c.c.	26	Verlangsamung um 13 %	224	Anstieg um 3 %	Die Veränderung war v. kurzer Dauer.
	dann 29 (kleine Wellen)	Verlangsamung um 3 %	dann 194	Abfall um 10 % später Anstieg	Die Veränderung hielt länger an.
Vor der Injection.	30		242		
Injection v. 10 c.c.	nicht genau zählbar aber doch frequenter als vor der Injection		270	Anstieg um 11 %	
			dann 148	Abfall um 38 %	Der Hund verendete.



Der Versuch lehrt, *dass nach beiderseitiger Durchtrennung des Vagus die Pulsretardation und jene hohen Pulswellen verschwinden.* Die Depression des Blutdruckes und der ihr folgende Anstieg desselben erleidet keine wesentliche Veränderung, bemerkt muss aber werden, dass der letztere nach der Vagotomie relativ grösser war (52 %), eine Erscheinung, die durch den genannten Versuchseingriff ihre Erklärung findet.

Es kann demnach behauptet werden, *dass das Monomethylaminchlorhydrat die Centra des Herzvagus wie die Ammoniumsalze erregt.*

Die späteren Injectionen riefen ein unregelmässiges Verhalten des Blutdruckes und der Pulsfrequenz hervor.

In Bezug auf die letztere zeigt der Versuch, dass der Puls trotz der Vagotomie und Atropinisirung durch eine stärkere Injection des Monomethylaminchlorhydrats beträchtlich accelerirt werden kann. *Die Acceleration des Pulses kann demgemäss nicht durch Verminderung des Vagustomus bedingt sein.*

Um über die Ursache der Drucksteigerung näheres zu erfahren, wurde den Thieren die Oblongata und das ganze Rückenmark nach der Methode SPINA's(1) zerstört.

Versuch III.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausborung des Rückenmarkes. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	25		100		
Injection von 5 c.c.	23	Verlangsamung um 8 %	110	Anstieg um 10 %	Die Veränderung war v. kurzer Dauer. Die Depression dauerte länger.
	dann 26	Beschleunigung um 4 %	dann 80	Abfall um 20 %	
	dann 23 (kleine Wellen)	Verlangsamung um 8 %	128	Anstieg um 28 %	
Vor der Injection.	24		130		
Injection von 5 c.c.	20	Verlangsamung um 16 %	140	Anstieg um 7 %	
	dann 24		dann 76	Abfall um 41 %	
	dann 22 (kleine Wellen)	Verlangsamung um 8 %	160	Anstieg um 23 %	

Die Ausbohrung des ganzen Kopf- und Rückenmarkes hat, wie dieser

(1) SPINA : *Ueber eine Methode, an gehirn- und rückenmarkslosen Säugethieren zu experimentiren.* PFLÜGER's Archiv, Bd. 78, 1899.



Versuch lehrt, keinen beträchtlichen Einfluss auf das qualative Verhalten der Blutdruckscurve nach der Injection des Monomethylaminchlorhydrats. Der Blutdruck fällt und steigt dann wieder über die Norm an, wie dies beim intacten Rückenmarke beobachtet worden ist, nur ist der Anstieg geringer. Es kann demnach sowohl die erstere wie die letztere Erscheinung durch eine Beeinflussung der vasoconstrictorischen und vasodilatatorischen bulbären oder spinalen Centren allein nicht erklärt, es muss vielmehr gefolgert werden, dass die Blutdrucksdepression peripheren Ursprungs sein muss — es wird dies später noch besprochen werden — und dass die Blutdruckserhöhung zum Theile auch durch eine Erregung der peripheren vasoconstrictorischen Apparate bewirkt wird. Der Effect der letzteren ist ein ganz deutlicher, er betrug ja nach der ersten Injection 28 %. Der genannten Substanz kommt somit zum Unterschiede von der Einwirkung der Ammoniumsalze das Vermögen zu, die peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen in einer sicher nachweisbaren Weise zu erregen.

Hinsichtlich des Blutdruckes ist noch eine Bemerkung zu machen.

Ich habe des Oefteren, aber nicht regelmässig beobachtet, dass vor der Blutdruckssenkung der Blutdruck einen leichten Anstieg aufweist. Ich will diese Erscheinung als initiale Blutdrucksteigerung bezeichnen.

Oft macht dieselbe den Eindruck, als ob sie durch die mit der intravenösen Injection verbundenen Manipulationen bedingt wäre, in anderen Fällen erscheint sie aber erst nach der vollzogenen Injection und kann demnach nicht auf diese zurückgeführt werden. Dies war beispielsweise der Fall bei der zweiten Injection im Versuche II und auch im Versuche III tritt die initiale Drucksteigerung klar zu Tage. Dieselbe ist aber immer gering und von kurzer Dauer. In Betreff dieser Erscheinung muss nun auch ausgesagt werden, dass dieselbe in gleicher Weise durch Erregung von peripheren Apparaten zu Stande kommt.

Der Versuch III legt des Weiteren dar, dass das Auftreten der Pulsbeschleunigung durch die Ausbohrung des Rückenmarkes nicht verhindert wird. Die Pulsretardation mit der Erhöhung der Pulswellen trat, da ja durch die Ausbohrung die Vaguscentra zerstört werden, entsprechend den oben mitgetheilten Erfahrungen nicht ein.

Betreffs der Pulsacceleration wurde bis jetzt angeführt, dass dieselbe trotz der beiderseitigen Vagotomie, Atropinisirung und trotz der Zerstörung des Kopf- und Rückenmarkes eintritt. Damit erscheint die Annahme, jene Substanz könnte die Nervi accelerantes erregen, nahezu ausgeschlossen. Trotzdem suchte ich mich über die Einwirkung jener Substanz auf die Pulsfrequenz nach Zerstörung der Nervi accelerantes zu orientiren,

Versuch IV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Exstirpation der Nervi accelerantes. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylammoniumchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		116		
Injection von 5 c.c.	17 dann 21 dann 13 (hohe Wellen)	 Beschleunigung um 23 % Verlangsamung um 23 %	130 dann 86 dann 170	Anstieg um 12 % Abfall um 26 % Anstieg um 46 %	Der Druckanstieg dauerte 3 Secunden. Der Druck steigt sehr langsam.
Vor der Injection.	13 (hohe Wellen)		170		
Injection von 5 c.c.	17 dann 11 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 30 % Verlangsamung um 14 %	132 dann 250	Abfall um 22 % Anstieg um 47 %	Die hohen Wellen dauerten lange.
Vor der Injection.	18		206		
Injection von 4 c.c.	19	Beschleunigung um 5 % Verlangsamung um 11 %	212 dann 140	Anstieg um 3 % Abfall um 32 %	Krämpfe; es trat Herzarythmie ein, das Thier verendete; die Krämpfe überdauerten die Herzbewegungen. Die Curarewirkung war schwächer geworden.

Aus dem Versuche folgt somit, dass auch nach Resection der Ganglia stellata noch eine Pulsacceleration von 30 % eintreten kann. Die Pulsbeschleunigung ist somit nicht die Folge einer Reizung der Nervi accelerantes. Dieselbe kann demnach nur durch eine Einwirkung auf das Herz selbst — auf den Muskel oder die intracardialen Centra — hervorgerufen sein.

Im Übrigen erleidet die kymographische Curve durch die Durchtrennung der Accelerantes keine erheblichen Veränderungen. Die Blutdrucksdepression und der ihr folgende Anstieg mit Pulsretardation und hohen Wellen treten deutlich auf. Auch die initiale Blutdruckssteigerung kann sich bemerkbar machen.

Das folgende Protocoll lehrt in Bezug auf die Acceleration der Herzarbeit dasselbe wie das Protocoll IV.

Als eine abweichende Erscheinung ist das Ausbleiben der Depression nach der ersten Injection anzusehen. Wahrscheinlich war die injicirte Dosis relativ klein. Auch nach der zweiten Injection war die Depression

nicht ganz deutlich. Die dritte Einspritzung (5 c.c.) war aber von einem sehr tiefen Abfall des Blutdruckes begleitet.

Versuch V.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Nervi accelerantes exstirpirt, Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	18		54		
Injection von 3 c.c.	27	Beschleunigung um 50 %	110	Anstieg um 103 %	Der Blutdruck steigt allmählig.
Vor der Injection.	27		110		
Injection von 4 c.c.	26	Verlangsamung um 8 %	166 dann	Anstieg um 51 %	
	unzählbar dann		140 dann	Anstieg um 27 %	
	30	Beschleunigung um 11 %	220	Anstieg um 100 %	
Vor der Injection.	30		160		
Injection von 5 c.c.	26 dann unzählbar		208 dann 88	Anstieg um 23 % Abfall um 45 %	Nach weiterer Injection verendete der Hund.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde bis jetzt gezeigt, dass keiner der angeführten Versuchseingriffe, eine genügende Dosirung vorausgesetzt, dieselbe zu verhindern vermag. Dieselbe tritt auch nach Ausbohrung des ganzen Markes auf und kann, wie schon erwähnt worden ist, durch eine erregende Einwirkung auf die vasodilatatorischen oder durch Schwächung von vasoconstrictorischen Centren in der Oblongata oder im Rückenmarke nicht erklärt werden. Um über ihre Ursache in's Klare zu kommen, habe ich das Gefässgebiet des Splanchnicus nach der schon beschriebenen Methode(1) durch Unterbindung aller Bauchorgane aus dem Kreislaufe ausgeschaltet.

Versuch VI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis met den Kymograph verbunden. Unterbindung sämmtlicher Bauchorgane. Intraarterielle Injection von 125 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Monomethylaminchlorhydrats in die Jugularvene.

(1) *Ueber die Einwirkung der Ammoniumsalze, etc.* Dieses Archiv, VII, p. 229.



VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16		144		
Injection von 4 c.c.	16		160	Anstieg	
	dann		dann	um 11 %	
	23	Beschleunigung	110	Abfall	
	dann	um 43 %	dann	um 23 %	
	18		124		
	(höhere				
	Wellen)				
Vor der Injection.	16		130		
Injection von 3 c.c.	18	Beschleunigung	144	Anstieg	
	dann	um 12 %	dann	um 10 %	
	21	Beschleunigung	62	Abfall	
	dann	um 31 %	dann	um 52 %	
	10	Verlangsamung	110		
	(hohe	um 37 %			
	Wellen)				

Aus dem Versuche geht hervor, dass die Depression des Blutdruckes trotz der Ausschaltung des Splanchnicusgebietes eintritt. Nach derselben erhebt sich dann der Blutdruck wieder, erreicht aber die Höhe, welche er vor der Depression eingenommen hat, nicht. Die initiale Steigerung des Blutdruckes und die Acceleration der Herzarbeit tritt gleichfalls in Erscheinung, so auch die Pulsretardation mit erhöhten Pulswellen.

Diese Ergebnisse führen zu den nachfolgenden Schlussfolgerungen. Die Depression des Blutdruckes, von welcher schon gesagt wurde, dass dieselbe nicht centralen Ursprungs ist, kann auch durch irgend eine periphere Einwirkung im Splanchnicusgebiete nicht bewirkt sein, denn das letztere war hier eliminirt. Es konnte sich möglicherweise noch um eine periphere Einwirkung aut vasomotorische Apparate ausserhalb jenes Gebietes handeln. Ich habe mich aber durch Beobachtung des Ausflusses von venösem Blute aus der Jugularis zur Zeit der Depression des Blutdruckes überzeugt, dass die ausfliessende Blutmenge gleich bleibt oder geringer wird. Wäre die Depression durch Erweiterung der Gefässe bedingt, müsste sich der Ausfluss verstärken(1). Die Blutdruckssenkung kann demgemäss nur als das Ergebniss einer Schädigung des Herzens durch die injicirte Substanz angesehen werden. Das Herz wird in seiner Thätigkeit geschwächt und vermag darum den Blutdruck nicht auf der normalen Höhe zu erhalten. Gleichzeitig geht eine Beschleunigung der

(1) Es empfiehlt sich die Ausflussmenge an Thieren zu beobachten, bei welchen der Blutdruck durch die Ligirung der Baucheingeweide nicht übermässig gesunken ist und darum die Injection der physiologischen Kochsalzlösung entbehrlich ist.

Herzarbeit einher, bei welcher die Herzcontractionen in Form kleiner Wellen auf der Curve in Erscheinung treten. Auch in dieser Richtung stimmt die Monomethylaminverbindung in ihrer Wirkung mit den Ammoniumsalzen überein.

Da nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes der in Folge der Injection gesunkene Blutdruck nicht mehr seine frühere Höhe erreicht, muss geschlossen werden, dass die nach der Injection auftretende, die Norm überschreitende Blutdruckssteigerung bei intactem Splanchnicusgebiete ihren Grund in der Contraction der diesem Gebiete angehörenden Gefässe in erster Reihe findet und zwar sind es vorzugsweise die bulbären vasoconstrictorischen Centren für dieses Gebiet, welche die Gefässe zur Contraction bringen.

Auch die initiale Blutdruckserhebung wird durch die Ligatur der Bauchorgane nicht aufgehoben. Über diese Erscheinung möchte ich folgendes bemerken. Da dieselbe oft mit Acceleration des Pulses einhergeht, könnte man der Vermuthung Raum geben, dass der Blutdruck darum ansteigt, weil das Herz rascher arbeitet. Ich habe indess auch Fälle beobachtet, bei welchen die Acceleration später, nach der initialen Erhebung eingetreten ist. Diese Erfahrung leitet zu der Folgerung, dass der initiale Anstieg des Blutdruckes nicht von der beschleunigten Herzarbeit bewirkt wird, sondern aller Wahrscheinlichkeit zufolge denselben Ursprung besitzt, wie die Steigerung des Blutdruckes nach der Depression.

Von diesem Standpunkte ausgehend, musste dann weiter gefolgert werden, dass die initiale Erhebung des Blutdruckes auch durch Contraction von Gefässen, welche nicht dem Splanchnicusgebiete angehören, bewirkt werden kann.

Ein Überblick lehrt demnach: Das Monomethylaminchlorhydrat ruft wie die Ammoniumsalze eine Depression des Blutdruckes unter gleichzeitiger Acceleration der Herzarbeit, hierauf Blutdruckssteigerung unter gleichzeitiger Retardation des Pulses und Erhöhung der Pulswellen hervor.

In Bezug auf die Depression des Blutdruckes wirken die Ammoniumsalze und das Monomethylaminchlorhydrat gleich, beide schwächen die Arbeit des Herzens, auf das letztere direct einwirkend. Nach ungenügenden Dosen kann die Depression ausbleiben und es tritt dann nur die Blutdruckssteigerung in Erscheinung.

Hinsichtlich der Acceleration ist ein gewisser Unterschied zu constatiren. Die Ammoniumsalze bewirken die Pulsbeschleunigung durch

Einwirkung auf die Nervi accelerantes und das Herz, während bei dem Monomethylaminchlorhydrat eine Beeinflussung der ersteren nicht zu constatiren ist.

Die Blutdruckssteigerung bewirken die Ammoniumsalze in erster Reihe durch Erregung der bulbären und spinalen vasoconstrictorischen Centra, während die Beeinflussung der peripheren Apparate äusserst gering ist. Das Monomethylaminchlorhydrat äussert aber seine Einwirkung auch auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate in einer eclatanten Weise.

In Bezug auf die Retardation und Erhöhung der Blutwellen verhalten sich beide Substanzen gleich.

Endlich ist noch anzuführen, dass eine deutliche, von dem Injectionsmechanismus unabhängige initiale Erhöhung des Blutdruckes bei den Ammoniumsalzen nicht zu constatiren ist.

Endlich wäre zu bemerken, dass das Monomethylaminchlorhydrat im Allgemeinen weniger giftig wirkt als die Ammoniumsalze, da man zur Erreichung der vollen Wirkung, namentlich des Todes des Versuchsthieres grösserer Dosen bedarf.

Dimethylamin.

Das Dimethylamin kommt in der Häringslake vor und bildet sich bei der Fäulniss von Fischen.

Dasselbe ist bei 0°C eine Flüssigkeit, bei + 7°C siedet es, specif. Gewicht bei — 6°C : 0,686, es riecht nach Ammoniak und Häringslake.

Im Grossen wird es ähnlich dem Monomethylamin dargestellt, denn es entsteht bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Dimethylanilin.

Als Eigenthümlickeit des Dimethylamins wäre zu erwähnen seine Löslichkeit in Chloroform, welches somit als ein gutes Extractionsmittel für Dimethylamin benützt werden kann.

In den vorliegenden Experimenten ist das Chlorhydrat der Base in 20 %-iger Lösung benützt worden.

Versuch VII.

Ein alter, schlecht genährter Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	26		40		Der Blutdruck ist auffallend niedrig.
Injection von 3 c.c.	26		40		
Vor der Injection.	24		36		
Injection von 5 c.c.	23	Verlangsamung um 4 %	54	Anstieg um 50 %	
Vor der Injection.	25		80		
Injection von 5 c.c.	22 dann 22 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 12 % Verlangsamung um 12 %	120 dann 100	Anstieg um 50 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	23		70		
Injection von 5 c.c.	23		84	Anstieg um 20 %	
Injection von Atropin.					
Vor der Injection.	26		50		
Injection von 5 c.c.	24	Verlangsamung um 7 %	56	Anstieg um 12 %	
Intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung, um den niederen Blutdruck zu heben.					
Vor der Injection.	25		122	Anstieg um 13 %	
Injection von 8 c.c.	24 dann 24 dann 25	Verlangsamung um 4 % Verlangsamung um 4 %	138 dann 128 dann 154	Anstieg um 26 %	

Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats scheint den Ergebnissen dieses Versuches zufolge von der des Monomethylaminchlorhydrats eine grundverschiedene zu sein. Denn die Injection des Dimethylaminchlorhydrats bewirkte bloss eine Steigerung des Blutdruckes. Erst als vor der letzten Injection durch intraarterielle Einspritzung von warmer physiologischer Kochsalzlösung der Druck auf 122 mm. erhöht worden war, bewirkte die Substanz einen Anstieg des Blutdruckes, hierauf eine Depression des Blutdruckes mit darauffolgender Erhebung desselben über die Ausgangshöhe, Veränderungen wie sie das Monomethylaminchlorhydrat hervorruft. Es wird bald gezeigt werden, ***dass das eben geschilderte Verhalten des Blutdruckes auch ohne Zuhilfenahme der intraarteriellen Infusion zur Beobachtung gelangt.***

An den Anstieg des Blutdruckes knüpfte sich, wie der Versuch des Weiteren lehrt, eine Retardation des Pulses, welche auch nach Durchtrennung der Vagi und Atropinisirung des Thieres nicht ausgeblieben ist.

Dieselbe kann somit nicht von einer Erregung des centralen oder peripheren Vagusapparates abgeleitet werden. Zu bemerken ist, dass das Versuchsthier, wie schon der auffallend niedrige Blutdruck lehrt, nicht normal war.

Die Wiederholungen des Versuches an anderen Thieren ergaben folgendes :

Versuch VIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		138		
Injection von 4 c.c.	23	Beschleunigung um 15 %	180	Anstieg um 30 %	
	dann 23	Beschleunigung um 15 %	dann 124	Abfall um 10 %	
	dann 12 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 40 %	dann 194	Anstieg um 40 %	
Vor der Injection.	17		142		
Injection von 5 c.c.	22	Beschleunigung um 29 %	196	Anstieg um 38 %	
	dann 21	Beschleunigung um 23 %	dann 134	Abfall um 5 %	
	dann 16 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 6 %	dann 170	Anstieg um 19 %	
Durchtrennung der Vagi und Injection von Atropin.					
Vor der Injection.	14		200		
Injection von 5 c.c.	26	Beschleunigung um 84 %	160	Abfall nm 20 %	
	dann 15	Beschleunigung um 5 %	dann 224	Anstieg um 12 %	

Die Ergebnisse dieses Versuches weisen auf eine gleichartige Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats mit jener des Monomethylaminchlorhydrats hin. Zuerst tritt die initiale Drucksteigerung ein, dann fällt der Blutdruck, um sich hierauf, namentlich nach der ersten Injection, über seinen ursprünglichen Stand (vor der Injection) zu erheben. Auch die Pulsfrequenz erleidet die nach Injection des Monomethylaminchlorhydrats beobachteten Veränderungen. Der Puls wird während der initialen Drucksteigerung und der Depression rascher, nachdem aber der Blutdruck nach der Depression sein Maximum erreicht hat, tritt Retardation mit hohen Wellen auf. Diese und die Retardation verschwinden nach beiderseitiger



Vagotomie. Sie finden demnach ihren Ursprung in einer centralen Reizung der Herzvagi.

Es wird an der Hand von Versuchen später gezeigt werden, dass die Depression nach der Einwirkung des Dimethylaminchlorhydrats, gleich wie dies nach der des Monomethylaminchlorhydrats der Fall war, durch Schädigung der Herzthätigkeit bedingt wird. Es bleibt demgemäss, wenn die Differenz in den Ergebnissen der Versuche VII und VIII aufgeklärt werden soll, nur die Erklärung übrig, das jene Differenz durch individuelle Eigenschaften der Thiere bedingt wird.

Hinsichtlich des Versuches VII ist indess noch ein Moment zu berücksichtigen. Der Blutdruck war ein auffallend niedriger, wie ihn normale Thiere sonst nicht aufweisen. Die Depression trat bei diesem Thiere erst ein, als der Druck durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung künstlich erhöht worden war. Es wäre darum möglich, dass in dem Versuche VII nur eine Steigerung des Blutdruckes sich darum geltend gemacht hat, weil die Depression desselben ausgeblieben ist.

Auch in Betreff der Pulsfrequenz wies der Versuch VII, wie schon mitgetheilt worden ist, Differenzen auf. Es trat eine Retardation des Pulses auf. Überraschend ist diese Abweichung wohl nicht, denn die Acceleration des Pulses erscheint an die Depression des Blutdruckes gebunden, die letztere ist aber ausgeblieben und darin dürfte auch der Grund für das Ausbleiben der ersteren gelegen sein.

Im Versuche VIII, in welchem die Depression klar zu Tage trat, war auch die Acceleration des Pulses zu beobachten. Dieselbe trat nach der Injection des Dimethylaminchlorhydrats auch dann auf, als das Thier nach der Vagotomie mit Atropin vergiftet worden war. Die Beschleunigung des Pulses durch das Dimethylaminchlorhydrat kann demgemäss ihren Grund nicht in einem Nachlass des Vagustonus haben.

Fassen wir das Mitgetheilte kurz zusammen, so kann über das Dimethylaminchlorhydrat ausgesagt werden, dass seine Wirkungsweise im Ganzen zwar jener des Monomethylaminchlorhydrats ähnlich ist, dass es aber trotzdem Unterschiede zwischen ihnen gibt. *Die initiale Drucksteigerung tritt beim Dimethylaminchlorhydrat regelmässiger und deutlicher ein, die centrale Vagusreizung ist geringer und seltener* und bei einer niederen Ausgangsgrösse des Blutdruckes kann die Depression des Druckes und die ihr beigesellte Acceleration ausbleiben. Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats tritt am klarsten nach der ersten Injection, eine wirksame Dosis vorausgesetzt, zu Tage.

Um den centralen Ursprung der Pulsretardation in der Phase des



erhöhten Blutdruckes sicherer zu begründen, füge ich hier noch ein Protocoll eines Versuches bei. In den früher mitgetheilten Experimenten wurde die Vagotomie erst am Schlusse der Versuche ausgeführt. In dem nun folgenden Versuche wurde dieselbe gleich zu Beginn des Experimentes, also am frischen Thiere, vollzogen.

Versuch IX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung der Vagi, Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	27		106		
Injection von 4 c.c.	26	Verlangsamung um 3 %	136	Anstieg um 28 %	
	dann 37	Beschleunigung um 37 %	dann 78	Abfall um 26 %	
	dann 35	Beschleunigung um 29 %	dann 174	Anstieg um 64 %	
Vor der Injection.	35		174		
Injection von 4 c.c.	31	Verlangsamung um 11 %	192	Anstieg um 10 %	
	Puls-unzählbar		dann 132	Abfall um 24 %	Pulsunzählbar wegen Blutgerinnung
	dann 36	Beschleunigung um 14 %	dann 224	Anstieg um 20 %	

Es ist demnach nicht zu bezweifeln, dass die Pulsretardation mit gleichzeitiger Erhöhung der Pulswellen durch centrale Vagusreizung bedingt wird. Ausserdem lehrt der Versuch, dass die initiale Blutdrucksteigerung nicht immer mit einer Acceleration des Pulses einhergeht, dass dieselbe demnach nicht durch beschleunigte Herzthätigkeit erklärt werden kann.

Um zu erfahren, ob das Dimethylaminchlorhydrat wie das Monomethylaminchlorhydrat auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate einwirkt, wurde der folgende Versuch ausgeführt.

Versuch X.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Durchtrennung des verlängerten Markes. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		150		
Injection von 3 c.c.	28		168	Anstieg	
	dann		dann	um 12 %	
	35	Beschleunigung	82	Abfall	
	dann	um 25 %	dann	um 45 %	
	37	Beschleunigung	98		
	dann	um 32 %	dann		
	25	Verlangsamung	180	Anstieg	
	(kleine	um 10 %		um 20 %	
	Wellen)				
Vor der Injection.	23		150		
Injection von 3 c.c.	23		156	Anstieg	
	dann		dann	um 4 %	
	30	Beschleunigung	64	Abfall	
	dann	um 30 %	dann	um 57 %	
	27	Beschleunigung	124		
	(kleine	um 17 %			
	Wellen)				
Später fiel der Blutdruck stark ab, dann intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiologischer Kochsalzlösung. Atropininject.					
Vor der Injection.	25		138		
Injection von 4 c.c.	25		158	Anstieg	
	dann		dann	um 14 %	
	28	Beschleunigung	100	Abfall	
	dann	um 12 %	dann	um 27 %	
	27	Beschleunigung	150	Anstieg	
		um 8 %		um 8 %	

Aus dem Versuche ist zu ersehen, dass trotz der Durchtrennung der Oblongata die Blutdruckscurve qualitativ das gewöhnliche Verhalten zeigt. Dieselbe zeigt den initialen Anstieg, dann die Depression und hierauf abermals einen Anstieg, der nach der ersten Injection den initialen um etwas übertrifft. Damit ist der Beweis gegeben, dass das Dimethylaminchlorhydrat den Blutdruck auch ohne Beeinflussung der bulbären Centren zu steigern vermag.

Auch in Bezug auf diese eben geschilderte Erscheinung ist die erste Injection die wirksamste.

Die Acceleration der Herzthätigkeit wird durch die Durchschneidung des Kopfmarkes nicht wesentlich geändert, dieselbe kann demgemäss nicht durch Erregung von bulbären Centren bewirkt werden. Da dieselbe aber nach der der Oblongatadurchtrennung folgenden Atropinisirung gleichfalls in Folge der Injection des Dimethylaminchlorhydrats zur Beobachtung gelangt ist, kann dieselbe als eine Folge von Lähmung oder Schwächung des peripheren Vagusapparates nicht aufgefasst werden. Damit steht auch die im Versuche VIII gemachte Erfahrung im Einklange.

Auch die mit den hohen Blutwellen einhergehende Retardation trat, da dieselbe centralen Ursprunges ist, nach der Oblongatadurchschneidung nicht in Erscheinung. Nur nach der ersten Injection wies der Puls in der Phase des zweiten Blutdrucksanstieges eine kleine Retardation aber ohne hohe Pulswellen auf, doch trat sie nach der Atropinisirung nicht mehr auf. Es konnte darum möglich sein, dass das Dimethylaminchlorhydrat den peripheren Vagusapparat etwas erregt hat. Bestimmtes lässt sich aber über diese Erscheinung als eine Ausnahme nicht aussagen.

Versuch XI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Beiderseitige Exstirpation des Ganglium stellatum. Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	16		158		
Injection von 3 c.c.	13 (hohe Wellen) dann	Verlangsamung um 18 %	174 dann	Anstieg um 10 %	
	23 dann	Beschleunigung um 43 %	126 dann	Abfall um 20 %	
	27	Beschleunigung um 68 %	210	Anstieg um 32 %	
Durchtrennung der Vagi.					
Vor der Injection.	25		184		
Injection von 3 c.c.	25 dann		206 dann	Anstieg um 12 %	
	26 dann	Beschleunigung um 4 %	144 dann	Abfall um 21 %	
	27	Beschleunigung um 8 %	214	Anstieg um 16 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection.	27		152		
Injection von 3 c.c.	27 dann		168 dann	Anstieg um 10 %	
	27 dann		90 dann	Abfall um 40 %	
	26	Verlangsamung um 3 %	104	Anstieg um 8 %	
Ausbohrung des Rückenmarkes, intraarterielle Infusion der physiolog. Kochsalzl.					
Vor der Injection.	25		212		
Injection von 3 c.c.	25 dann		216 dann	Anstieg um 2 %	
	27 dann	Beschleunigung um 8 %	160 dann	Abfall um 24 %	
	28	Beschleunigung um 12 %	216	Anstieg um 2 %	
Vor der Injection.	25		192		
Injection von 3 c.c.	26 dann	Beschleunigung um 4 %	196 dann	Anstieg um 2 %	
	27 dann	Beschleunigung um 8 %	156 dann	Abfall um 19 %	
	28	Beschleunigung um 12 %	178		

Es wurde schon oben gezeigt dass die Acceleration des Pulses nicht centralen Ursprungs sein kann. Diese Schlussfolgerung findet in dem mitgetheilten Protocolle ihre Bestätigung. Nach Zerstörung der Nervi accelerantes brachte das Dimethylaminchlorhydrat eine deutliche Pulsbeschleunigung (43 %) zu Stande, auch nach der nachfolgenden Vagotomie war dieselbe nach der Injection des Dimethylaminchlorhydrats nachzuweisen.

Als eine Ausnahmserscheinung ist das Auftreten einer Pulsretardation mit hohen Wellen während der initialen Drucksteigerung — nach der ersten Injection — zu bemerken.

Der Versuch zeigt des Weiteren, dass nach gänzlicher Ausrottung des Rückenmarkes beim atropinisirten Thiere das qualitative Verhalten des Blutdruckes keine wesentliche Änderung erleidet, wohl aber nach der quantitativen Richtung hin. Nach der Ausbohrung ist der initiale Anstieg des Blutdruckes ein geringerer, hierauf tritt die Depression mit der ihr folgenden Drucksteigerung ein. Die letztere ist selbst nach der ersten Injection unbedeutend, denn sie übertraf den Ausgangsdruck vor der Injection nur um ein Geringes (4 mm.). Die Wirkung des Dimethylaminchlorhydrats auf die peripheren vasoconstrictorischen Apparate ist somit eine geringe.

Die Pulsretardation blieb aus, da ja die Vaguscentra durch die Ausbohrung des Markes zerstört waren. Auch der periphere Hemmungsapparat war durch Atropinisirung ausser Function gesetzt.

Die Acceleration des Pulses trat auch nach der Ausbohrung des Rückenmarkes und Atropinisirung des Thieres auf.

Da die Ausbohrung des Kopf- und Rückenmarkes in dem Versuche XI als 4. Versuchseingriff ausgeführt worden ist, theile ich hier ein Protocoll eines Experimentes mit, bei welchem das Kopf- und Halsmark gleich zu Beginn des Versuches zerstört worden sind.

Versuch XII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, linke Arteria femoralis mit den Kymograph verbunden. Ausbohrung des ganzen Rückenmarkes. Injection von 20 %-iger des Dimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.



VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		170		
Injection von 5 c.c.	26	Verlangsamung um 7 %	190	Anstieg um 12 %	
	dann 23	Verlangsamung um 17 %	dann 120	Abfall um 29 %	
			später 170		
Vor der Injection.	21		156		
Injection von 10 c.c.	20	Verlangsamung um 5 %	167	Anstieg um 5 %	
	dann 22	Beschleunigung um 5 %	dann 60	Abfall um 61 %	
			später 160	Anstieg um 2 %	
Vor der Injection.	21		56		
Injection von 10 c.c.	21	keine	65	Anstieg um 16 %	Dann folgte der Abfall bis zur Abscisse und Tod des Thieres unter Retardation der Herzthätigkeit.

Auch dieser Versuch legt dar, dass die Drucksteigerung nach Ausbohrung des Markes eintritt, aber eine geringe ist und dass die Depression trotz der Ausbohrung sich einstellt. Nach der letzten Injection trat eine tödtliche Depression unter Retardation der Herzthätigkeit ein, wie sie auch bei den Ammoniumsalzen(1) beobachtet worden ist.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde bisher gezeigt, dass dieselbe auch nach Zerstörung des ganzen Kopf- und Rückenmarkes auftritt. Dieselbe kann demnach nicht durch Beeinflussung der bulbären oder spinalen Centren durch das Dimethylaminchlorhydrat zu Stande kommen. Dieselbe könnte aber durch eine Erregung von peripheren vasodilatatorischen oder Lähmung von peripheren vasoconstrictorischen Apparate und zwar des Splanchnicusgebietes bedingt sein.

Ich habe darum dieses Gebiet durch Eventration des Thieres aus dem Kreislaufe ausgeschaltet. Selbstverständlich tritt an einem derartig präparirten Thiere das früher beschriebene Detail nicht mehr so klar in Erscheinung.

Nach der ersten Injection trat aber trotzdem eine merkliche initiale Drucksteigerung, dann Abfall des Blutdruckes mit dem darauffolgendem Ansteigen desselben ein. Nach der zweiten Injection verendete das Thier.

Hervorzuheben ist erstens das Eintreten der Depression. Dieselbe fiel sehr tief aus und hielt auch lange an. Da hier das Splanchnicusgebiet

(1) L. c.



ausgeschaltet war, könnte dieselbe entweder durch Lähmung oder Erregung vasomotorischer Endapparate ausserhalb des Splanchnicusgebietes oder durch Einwirkung des Dimethylaminchlorhydrats auf das Herz selbst bedingt sein. Um diese Alternative zu entscheiden, wurde entweder der Venendruck oder die Ausflussmenge des Blutes aus der Vena jugularis gemessen (1). Es zeigte sich nun, dass zur Zeit der Depression der venöse Druck fällt oder dass die Ausflussmenge bald unverändert, bald verkleinert, aber niemals vermehrt ist. Die Depression wird demnach auch durch Erweiterung von Blutgefässen ausserhalb des Splanchnicusgebietes nicht bewirkt. Damit bleibt nur die Deduction übrig, dass das Dimethylaminchlorhydrat wie das Monomethylaminchlorhydrat das Herz oder seine intracardialen Centren direct schädigt.

Versuch XIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Eventration (Femoralis angeschnitten blutet nicht). Injection von 20 $^0/_0$-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die rechte Vena axillaris. Messung der Blutdruckes in der linken Jugularis mittelst eines Sodamanometers.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in $^0/_0$	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in $^0/_0$	ANMERKUNG
Vor der Injection.	13 (hohe Wellen)		170		Die hohen Wellen fielen mit schwachen Krämpfen des Thieres zusammen.
Injection von 4 c.c.	13		196	Anstieg um 15 $^0/_0$	
	26	Beschleunigung um 50 $^0/_0$	80	Abfall um 53 $^0/_0$	
			120	Anstieg um 29 $^0/_0$	
Vor der Injection.	29		176		
Injection von 4 c.c.	29		206	Anstieg um 17 $^0/_0$	Hierauf rascher Abfall des Blutdruckes und Tod des Thieres.

Ich theile hier noch einen Versuch (XIV) an einem eventrirten Thiere mit, bei welchem ich nach der 3. Injection eine deutliche Erhebung des Blutdruckes (um 25 $^0/_0$) beobachtet habe. Das Dimethylaminchlorhydrat kann demgemäss auch die vasoconstrictorische Centra in der Oblongata

(1) Zur Injection wurde die rechte Vena axillaris benützt, um die Blutströmung in der linken Jugularis nicht zu stören. Die Injection wurde langsam ausgeführt.

für ausserhalb des Splanchnicusgebietes gelegene Gefässbezierke erregen. Da aber bei eventrirten Thieren die Erhöhungen des Blutdruckes nur gering ausfallen, ist wohl als Hauptgrund für die durch das Dimethylaminchlorhydrat bewirkte Drucksteigerung bei nicht eventrirten Thieren eine Reizung der bulbären Centren für das Splanchnicusgebiet anzusehen.

Die Beobachtung des Sodamanometers oder des Blutausflusses aus der Vena jugularis lehrte dasselbe wie im Versuche XIII.

Auch in diesem Versuche dauerte das Stadium der Depression länger als bei Thieren mit intacten Baucheingeweiden.

Versuch XIV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Eventration (Femoralis eingeschnitten blutet nicht). Injection von 20 %-iger Lösung des Dimethylaminchlorhydrats in die rechte Vena axillaris. Gleichzeitige Messung des Druckes in der Jugularis (links) mittelst eines Sodamanometers.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	31		100		
Injection von 2 c.c.	35	Beschleunigung um 13 %	72	Abfall um 28 %	
Vor der Injection.	33		72		
Injection von 2 c.c.	30 dann 30	Verlangsamung um 9 % Verlangsamung um 9 %	80 dann 66	Anstieg um 11 % Abfall um 8 %	
Vor der Injection.	unzählbar		72		
Injection von 4 c.c.	unzählbar. Die Pulswellen wurden nicht deutlich geschrieben.		90	Anstieg um 25 %	Hierauf rascher Abfall des Blutdruckes und Tod des Thieres.

Ein Vergleich der Wirkung des Monomethylaminchlorhydrats mit jener des Dimethylaminchlorhydrats lehrt demgemäss, dass beide den Kreislauf in ähnlicher Weise beeinflussen. Während aber beim Monomethylaminchlorhydrat die initiale Drucksteigerung nicht regelmässig beobachtet werden kann, tritt diese beim Dimethylaminchlorhydrat nahezu regelmässig auf. Ausserdem bewirkt das Dimethylaminchlorhydrat bei intacten Thieren die Depression des Blutdruckes nicht mit einer solchen Regelmässigkeit, wie es beim Monomethylaminchlorhydrat zu constatiren ist, das Dimethylaminchlorhydrat schädigt somit das Herz im geringeren Maasse als das Monomethylaminchlorhydrat.

Man kann daher die das Leben des Thieres bedrohende Wirkung des Dimethylaminchlorhydrates im Vergleiche zu jener des Monomethylaminchlorhydrats als eine schwächere bezeichnen.

Trimethylamin.

Das Trimethylamin ist in der Natur ziemlich verbreitet. Es kommt in freiem Zustande in der Häringslake, im Steinkohlentheer, weiter im Oleum animale, in den Blättern von Chenopodium vulvaria und Crataegus oxyacantha und Crataegus monogyna, in Arnica montana, Matricaria chamomilla und dem Mutterkorne vor.

Im Grossen wird es ähnlich dem Monomethylamin dargestellt, entsteht reichlich bei der trockenen Destillation der Schlempe der Rübenzuckermelasse, wobei man neben geringen Mengen von Theer ein wässeriges Destillat erhält, welches hauptsächlich aus Methylalkohol, Ammoniaksalzen und Trimethylaminsalzen besteht. Diese sind jedoch sehr stark mit anderen Aminsalzen verunreinigt. Das Ausgangsproduct des Trimethylamins ist in diesem Falle das Betain der Rübe.

Es wurde von Brieger in Leichen nach 7 tägiger Fäulniss nachgewiesen, in faulen Fischen, in faulem Kuhkäse, in sehr faulen Miessmuscheln, in faulender Hefe und Mehl und in grosser Menge von Guarechi und Mosso beim Faulen des Gehirnes beobachtet.

Im Laboratorium wird es durch Destillation von Tetramethylammonium dargestellt, wobei Aethylalkohol und Trimethylamin entstehen.

Es ist eine bei 3°5C. siedende Flüssigkeit, spec. Gewicht bei — 5°C.: 0,662, im concentrirten Zustande riecht das Trimethylamin dem Ammoniak sehr ähnlich, im verdünnten Zustande aber höchst widerwärtig, sodass die Kleider und Finger des damit Arbeitenden mit diesem an faule Fische erinnerden Geruche auf lange Zeit behaftet bleiben.

Das Trimethylamin wurde auch medicinisch verordnet gegen rheumatische Leiden, sowie auch als Diureticum und Diaphoreticum (nach Hager).

In unseren Versuchen wurde das Trimethylamin als Chlorid in 20 %-iger Lösung verwendet.

Versuch XV.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.



VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	15		96		
Injection von 2 c.c.	19 dann 18 (hohe Wellen)	Beschleunigung um 27 %	90 dann 192	Abfall um 6 % Anstieg um 100 %	Die Veränderung dauerte 12 Sec.
Vor der Injection.	17		130		
Injection von 4 c.c.	17 dann 17		64 dann 110	Abfall um 51 %	Der Druckabfall dauerte 30 Sec.
Vor der Injection.	17		120		
Injection von 5 c.c.	18 18	Beschleunigung um 6 %	40 dann 116	Abfall um 66 %	Die Dauer des Druckabfalles beträgt 30 Secunden.

Diesem Versuche zufolge müsste angenommen werden, dass das Trimethylaminchlorhydrat ohne vorhergehende initiale Erhebung des Blutdruckes eine Depression mit darauffolgendem Anstiege des Blutdruckes bewirkt. Der letztere kann nach der ersten Injection die Höhe, welche er vor der Injection eingenommen, bedeutend übertreffen. Die Herzthätigkeit erfuhr während der Depression eine Beschleunigung, welche nur nach der ersten Injection, als der Druck wieder angestiegen war, kleiner wurde.

Versuch XVI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	22		58		
Injection von 5 c.c.	32 dann 30	Beschleunigung um 45 %	112 dann 60	Anstieg um 93 %	
Vor der Injection.	30		118		
Injection von 7 c.c.	27 dann 28	Verlangsamung um 10 %	140 dann 40 50	Anstieg um 18 % Abfall um 66 %	Der Druck steigt dann langsam an, bis er die Höhe von 150 mm. erreicht, der Puls wird arythmisch und zählt 22 in 6 Secunden. Die dritte Injection von 10 c.c. rief zunächst Drucksteigerung hervor später erschien ein Abfall auf 24 mm., Puls 24 und von einer grossen Herzarythmie begleitet.



Dieses Versuchsthier reagirte auf dasselbe Präparat des Trimethylaminchlorhydrats in einer ganz anderen Weise. Der Injection folgte eine beträchtlichere Erhebung des Blutdruckes (93 %), welcher dann bis zu seiner Ausgangshöhe wieder herabsank. Eine Depression kam hier nicht zur Beobachtung, wohl aber nach der zweiten Injection. Hier stieg der Druck zuerst an und sank dann bis auf 40, dann erholte sich der Druck wieder. Dasselbe wiederholte sich auch nach der dritten Injection : der Druck stieg an, dann folgte eine lange währende und tiefe Depression und dann stieg der Druck wieder in die Höhe.

Der Versuch lehrt, dass die Wirkung der ersten Injection von den folgenden auseinander zu halten ist. Die erste Injection bewirkt nur eine immer geringer werdende Drucksteigerung mit sich verlängernden und vertiefenden Depressionen.

Da das Thier des Versuches XV anders reagirte als das in dem eben besprochenen Experimente, wurden die Versuche einige Male wiederholt.

Versuch XVII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylamin chlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	20		108		
Injection von 5 c.c.	20		230	Anstieg um 113 %	
	dann		dann		
	20		120		
Vor der Injection.	20		120		
Injection von 5 c.c.	20		134	Anstieg um 12 %	
	dann		dann		
	20		76	Abfall um 36 %	
			dann		
			120		Der weitere Verlauf des Versuch war wegen Blutgerinnung gestört.

Der Versuch fiel conform mit dem Versuche XV aus. Die erste Injection wirkt nur drucksteigernd (113 %), die zweite erhöht wohl den Blutdruck auch, aber in einer viel schwächeren Weise und ruft hierauf eine langwährende Depression (auf 76 mm.) hervor.

Eine nochmalige Prüfung ergab dasselbe Resultat, denn, wie der folgende Versuch XVIII lehrt, bewirkte auch die erste Injection nur eine und zwar eine bedeutende (111 %) Erhebung des Blutdruckes, worauf der

Blutdruck zu seinem früheren Stande zurückkehrte. Die zweite Injection steigerte den Blutdruck nur um 12 %, die dem Druckanstiege folgende Depression war ganz deutlich ausgesprochen und die dritte Injection vermehrte den Blutdruck nicht mehr, sondern bewirkte eine langwährende und ausgiebige Depression.

Das Trimethylamin äussert somit nach *wiederholten* Injectionen auf den Blutdruck eine Wirkung, wie wir sie bei Mono- und Dimethylamin kennen gelernt haben : geringer Anstieg des Blutdruckes, Depression und hierauf wieder Anstieg des Blutdruckes bis zur Norm oder über dieselbe. Daraus ergibt es sich, dass das Trimethylamin eigentlich auch eine initiale Druckerhebung zu erkennen gibt. Es könnte somit in Bezug auf den Effect der ersten Injection der Vorstellung Raum gegeben werden, dass man es hier mit dem initialen von keiner Depression unterbrochenen, daher ungestört weiter anwachsenden Druckerhebung zu thun hat.

Versuch XVIII.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylamin chlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	19		120		
Injection von 4 c.c.	15 (hohe Wellen)	Verlangsamung um 21 %	254 dann 142	Anstieg um 111 %	
Vor der Injection.	15		142		
Injection von 3 c.c.	15 dann 14	Verlangsamung um 6 %	124 dann 150	Abfall um 12 % Anstieg um 4 %	
Vor der Injection.	14		106		
Injection von 3 c.c.	14		88	Abfall um 17 %	

Auch der gleich mitzutheilende Versuch XIX lehrt dasselbe. Die erste Injection erhebt den Blutdruck um 33 %, die zweite nur um 10 %.

Aus dem Mitgetheilten muss geschlossen werden, dass das Versuchsthier des Versuches XV in einer abnormen Weise reagirt hat. Das abweichende Verhalten dieses Thieres bestand, wie schon mitgetheilt wordenist, darin, dass der ersten Injection zuerst eine Depression des Blutdruckes und dann erst eine mächtige Drucksteigerung (100 %) gefolgt ist.

Hinsichtlicht der Pulsfrequenz lehren die Versuche, dass, wenn die durch die erste Injection bedingte Drucksteigerung mächtig ist, die

Herzarbeit manchmal eine Retardation — es werden dann auch höhere Blutwellen verzeichnet — erfahren kann.

Dies tritt aber keineswegs so häufig auf wie beispielsweise bei dem Monomethylaminchlorhydrat, im Gegentheile ist sehr oft der Puls auf der maximalen Höhe des Blutdruckes beschleunigt.

Wiederholte Injectionen bringen immer schwächer werdende Accelerationen zur Beobachtung, um endlich die Herzthätigkeit zu retardiren.

Aus dem Gesagten ergibt sich demnach, dass das Trimethylaminchlorhydrat vorwiegend den Puls accelerirt, den Blutdruck steigert und dass dasselbe eine Pulsretardation mit hohen Wellen nur ausnahmsweise hervorzurufen vermag. Erst bei wiederholten Injectionen büsst es die Fähigkeit den Blutdruck zu steigern successive ein und bringt dann eine Depression des Blutdruckes herbei. Diese Eigenthümlichkeit des Trimethylaminchlorhydrats bleibt unverändert, auch wenn das Thier vagotomirt und dann atropinisirt wird. Es soll dies aus dem folgenden Versuchsprotocolle XIX hervorgehen.

Versuch XIX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Caratis mit dem Kymograph verbunden. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	18				
Injection von 4 c.c.	26	Beschleunigung	190	Anstieg	
		um 44 %	284	um 33 %	
			dann		
			190		
Vor der Injection.	19		190		
Injection von 4 c.c.	26	Beschleunigung	210	Anstieg	
	dann	um 37 %	dann	um 10 %	
	25	Beschleunigung	190		
Durchtrennung der Vagi.		um 31 %			
Vor der Injection.	22		200		
Injection von 4 c.c.	22		210	Anstieg	
			dann	um 5 %	
			170	Abfall	
			später	um 15 %	
			180		
Atropininjection.					
Vor der Injection.	29		242		
Injection von 4 c.c.	27	Verlangsamung	248	Anstieg	
	dann	um 6 %	dann	um 2 %	
	28	Verlangsamung	210	Abfall	
	später	um 3 %	später	um 13 %	
	28	Verlangsamung	234		
		um 3 %			

Die oben angeführte Eigenschaft des Trimethylaminchlorhydrats, den Blutdruck zu steigern und den Puls zu beschleunigen, so auch die Eigenthümlickeit, dass mit den folgenden Injectionen die Druckanstiege und die Acceleration des Pulses geringer werden und sich Depressionen des Blutdruckes einstellen, ist, wie der folgende Versuch (XX) lehrt, auch nach vollständiger Entfernung des Kopf- und Rückenmarkes nachzuweisen.

Versuch XX.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausbohrung des Rückenmarkes, Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	19		62		
Injection von 3 c.c.	22	Beschleunigung um 15 %	242 dann 154	Anstieg um 290 %	
Vor der Injection.	19		154		
Injection von 3 c.c.	20 dann 19	Beschleunigung um 5 %	176 dann 116 dann 80	Anstieg um 13 % Abfall um 24 %	
Atropininjection.					
Vor der Injection.	21		80		
Injection von 3 c.c.	21 dann 22	Beschleunigung um 5 %	90 dann 76	Anstieg um 12 % Abfall um 5 %	
Intraarterielle Infusion von 100 c.c. physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	23		106		
Injection von 3 c.c.	21 dann 24 später 22	Verlangsamung um 8 % Beschleunigung um 4 % Verlangsamung um 4 %	112 dann 96 später 100	Anstieg um 6 % Abfall um 9 %	

Dieser Versuch lehrt demgemäss, dass die Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats nach Ausbohrung des Kopf- und Rückenmarkes in ihren wichtigsten Zügen dieselbe bleibt, wie wenn das centrale Nervensystem intact wäre. Das Trimethylaminchlorhydrat muss demnach in erster Reihe auf die Peripherie einwirken.

Der Anstieg des Blutdruckes, der nach der ersten Injection 290 % betrug und mit den folgenden Injectionen geringer wurde, ist demgemäss



durch Einwirkung auf periphere vasoconstrictorische Einrichtungen zu erklären.

Die auf die 2.—5. Injection eintretende Depression muss gleichfalls auf peripherer Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats beruhen.

Dasselbe gilt auch von der Acceleration des Pulses, denn dieselbe war noch nach der Atropinisirung des Thieres nachzuweisen und muss demgemäss auf eine directe Einwirkung des Trimethylaminchlorhydrats auf das Herz oder dessen, intracardiale Ganglien bezogen werden.

Bemerkenswerth erscheint mir noch der Effect der letzten (5.) Injection, welcher eine intraarterielle Infusion von physiologischer Kochsalzlösung vorausgegangen war, um den auf 76 mm. gesunkenen Blutdruck zu heben. Derselbe stieg in Folge der Infusion auf 106 mm. an, trotzdem wirkte aber das Trimethylaminchlorhydrat nicht anders, als man in Bezug darauf, dass es die fünfte Injection war, erwarten konnte.

Eine Wiederholung des Ausbohrungsversuches ergab hinsichtlich der Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats, wie der Versuch XXI lehrt, dasselbe Resultat, wie der eben besprochene Versuch.

Versuch XXI.

Hund. Injection von 1 c.c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit dem Kymograph verbunden. Ausbohrung des Rückenmarkes, Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung. Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Schenkelvene.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	17		58		
Injection von 3 c.c.	22 (höhere Wellen)	Beschleunigung nm 29 %	210 dann 154	Anstieg um 262 %	
Vor der Injection.	18		154		
Injection von 3 c.c.	19 (höhere Wellen)	Beschleunigung um 5 %	208 dann 140	Anstieg um 35 %	
Vor der Injection.	19		140		
Injection von 3 c.c.	18 (höhere Wellen)	Verlangsamung um 5 %	150	Anstieg um 5 %	
	dann 19		dann 96	Abfall um 31 %	
Injection von Atropin und intraarterielle Infusion von physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	26		94		
Injection von 3 c.c.	28	Beschleunigung um 7 %	82	Abfall um 13 %	

Wie das früher angeführte Mono- und Dimethylaminchlorhydrat, so wurde auch das Trimethylaminchlorhydrat auf seine Einwirkung auf den Kreislauf nach Eliminirung des Splanchnicusgebietes untersucht. Es sollte durch diesen Versuch constatirt werden, ob die nach der ersten Injection eintretende Steigerung des Blutdruckes und die nach wiederholten Injectionen eintretende Depression des Blutdruckes zur Beobachtung gelangt.

Versuch XXII.

Hund. Injection von 1 c c. Curare, künstliche Lungenventilation, rechte Carotis mit den Kymograph verbunden. Unterbindung aller Bauchorgane (Aorta nicht ligirt). Injection von 20 %-iger Lösung des Trimethylaminchlorhydrats in die Vena axillaris.

VERSUCH	Pulsfrequenz in 6 Secunden	Veränderung der Pulsfrequenz in %	Blutdruck in mm. Hg.	Veränderung des Blutdruckes in %	ANMERKUNG
Vor der Injection.	28		156		
Injection von 4 c.c.	28	Keine	160 dann 130	Anstieg um 2 % Abfall um 16 %	
Vor der Injection.	28		190		
Injection von 3 c.c.	28	Keine	146	Abfall um 23 %	Später fällt noch der Druck auf 100.
Intraarterielle Infusion von 225 c.c. physiol. Kochsalzlösung.					
Vor der Injection.	28		124		
Injection von 1 c.c.	28	Keine	136 120	Anstieg um 9 % Abfall um 3 %	
Vor der Injection.	24		146		
Injection von 3 c.c.	26	Beschleunigung um 8 %	160 dann 122	Austieg um 9 % Abfall um 16 %	

Es erhellt aus dem Versuche, dass der Anstieg des Blutdruckes nach der ersten Injection eingetreten, aber geringfügig ausgefallen ist. Dagegen war die Depression des Blutdruckes eine bedeutende. Dieselbe trat schon nach der ersten Injection ein und wiederholte sich auch, nachdem die intraarterielle Infusion vorausgegangen war. Est ist demnach die blutdrucksteigernde Wirkung des Trimethylaminchlorhydrats, wenn auch zum geringen Theile auch auf die Erregung von peripheren vasoconstrictorischen Apparaten ausserhalb des Splanchnicusgebietes zu beziehen.

Hinsichtlich der Depression des Blutdruckes wurde schon erwähnt, dass dieselbe bei Thieren ohne Rückenmark eingetreten ist. Dieselbe könnte demnach ihren Grund nur in einer Einwirkung auf die peripheren

vasomotorischen Apparate haben. Da hier das Splanchnicusgebiet ausgeschlossen war und die Depression trotzdem eingetreten ist, könnten nur noch die peripheren vasomotorischen Apparate von Gefässen, welche ausserhalb dieses Gebietes liegen, in Frage kommen. Die Beobachtung lehrte aber, dass der Ausfluss des Blutes aus der Jugularis zur Zeit des fallenden und gefallenen Druckes nicht vermehrt, sondern vermindert war. Die Erweiterung der Gefässe ist demnach ganz auszuschliessen und es bleibt demgemäss nur die Schlussfolgerung übrig, dass das Trimethylaminchlorhydrat nach Art der anderen Verbindungen, das Herz selbst oder seine musculomotorischen Ganglien in ihrer Thätigkeit beeinträchtigt, wodurch der Blutdruck zum Sinken gebracht wird.

Ein Überblick lehrt demnach, dass das Trimethylaminchlorhydrat den Blutdruck erhöht, dass nach wiederholten Injectionen aber die Erhebungen des Blutdruckes geringer werden und diesen dann eine Depression des Blutdruckes folgt. Das kann sich so weit steigern, dass endlich nur Senkungen des Blutdruckes eintreten. Die Einwirkung auf die Vaguscentra ist geringer und seltener als bei dem Mono- und Dimethylaminchlorhydrat, das Trimethylaminchlorhydrat beschleunigt vorzugsweise den Puls durch eine directe Beeinflussung desselben.

Es kann weiter behauptet werden, dass das Trimethylamin für das Thier weniger schädlich ist, als es die anderen geprüften Präparate sind.

Der Übersichtlichkeit wegen sind in der beigegebenen Tabelle die chemischen Constitutionsformeln sowie auch die Wirkung der untersuchten Ammoniumsalze (1) und Amine schematisch dargestellt.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass :

1° Mit Zunahme der Methylirung die initiale Drucksteigerung, die durch Contraction der auch ausserhalb des Splanchnicusgebietes liegenden Gefässe bewirkt wird, zunimmt. Bei den Ammoniumsalzen beobachtet man dieselbe nicht, sie wird erst beim Monemethylaminchlorhydrat häufiger, beim Dimethylaminchlorhydrat constant, beim Trimethylaminchlorhydrat noch deutlicher.

2° Mit Zunahme der Methylirung ist die Wirkung auf das Herz in Bezug auf die das Herz schädigende Wirkung schwächer, so dass beim Trimethylaminchlorhydrat eine grössere Depression des Blutdruckes erst nach wiederholten Injectionen eintritt.

3° Die Wirkung auf das Herz hinsichtlich der Acceleration zur Zeit der Blutdruckssenkung ändert sich mit der Zunahme der Methylirung

(1) L. c.



CHEMISCHE CONSTITUTION	INITIALE BLUTDRUCKSTEIGERUNG	DEPRESSION des BLUTDRUCKES	ACCELERATION des PULSES	ZWEITE DRUCKSTEIGERUNG	RETARDATION DES PULSES mit HOHEN PULSWELLEN
$H_3 \equiv N < ^{H}_{Cl}$ Ammoniumchlorid.		durch directe Einwirkung auf das Herz; tief, leicht tödtend.	durch Reizung der N. accelerantes und des Herzens selbst.	durch Erregung bulbärer vasoconstrict. Centra; periphere Einwirkung gering.	durch centrale Reizung der Herzvagi.
$CH_3, H, H \equiv N < ^{H}_{Cl}$ Monomethylamin-chlorhydrat.	*nicht regelmässig* eintretend; durch Erregung der vasoconstrictorischen Centra vorzugsweise für das Splanchnicusgebiet; Erregung peripherer vasoconstrict. Apparate gering.	Entstehungsweise wie oben, aber die Depressionen fallen geringer aus.	durch Einwirkung auf das Herz.	durch Erregung der vasoconstr. Centra; periphere Einwirkung stärker.	durch centrale Reizung der Herzvagi, aber schwächer.
$CH_3, CH_3, H \equiv N < ^{H}_{Cl}$ Dimethylamin-chlorhydrat.	*regelmässig* eintresend; Entstehungsweise wie beim Monomethylamin.	Entstehungsweise wie beim Monomethylamin, die Depressionen sind geringer.	durch Einwirkung auf das Herz.	durch Erregung der vasoconstr. Centra; periphere Einwirkung wie beim Monomethylamin.	tritt nicht regelmässig ein.
$CH_3, CH_3, CH_3 \equiv N < ^{H}_{Cl}$ Trimethylamin-chlorhydrat.	*gross* (nach der ersten Injection), nach den folgenden Injectionen geringer, aber regelmässig eintretend. Reizung von peripheren vasoconstrictorischen Vorrichtungen.	fehlt nach der ersten Injection; bei den folgenden entsteht sie auf dieselbe Weise, wie bei den anderen Verbindungen; die Depressionen sind geringer.	durch Einwirkung auf das Herz.	hauptsächlich durch periphere Beeinflussung der Gefässe.	tritt ausnahmsweise ein.

auffallend nicht. Bei den Ammoniumsalzen ist dieselbe aber central — durch Erregung der Nervi accelerantes — und peripher — durch directe Einwirkung auf das Herz. Bei den Methylaminen fällt aber die centrale Erregung aus und es bleibt nur die periphere Erregung des Herzens.

4° Die Reizung der vasoconstrictorischen Nervenapparate ist bei den Ammoniumsalzen hauptsächlich central, wird aber bei den Methylaminen central und peripher, um beim Trimethylamin ausschlieslich peripher zu werden. An der Contraction betheiligen sich in erster Reihe die Gefässe des Splanchnicusgebietes, aber auch die Gefässe der anderen Körpergebiete.

5° Die centrale Erregung des Herzvagus wird mit der Zunahme der Methylirung geringer und seltener.

6° Die Giftigkeit der Methylamine nimmt mit der Zunahme der Methylirung ab, insofern, als dieselbe bei den Ammoniumsalzen am grössten und beim Trimethylamin am schwächsten ist.

Dem hochgeehrten Herrn Hofrath Professor Dr A. Spina für die allseitige und wirksame Unterstützung bei dieser Arbeit statte ich hiemit meinen wärmsten und innigsten Dank ab.

Erklärung der Curven.

Fig. I. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt. Es folgt der Abfall des Blutdruckes bis zur Abscisse und es erfolgt der Tod des Thieres.

Fig. II. — Bei α wurde die intravenöse Injection beendigt, dann Anstieg des Blutdruckes über die Ausgangshöhe.

An den Abscissen sind Secundenmarken eingetragen.

imethylamin
ebohrten Rücke
h N.º XII, 3 Injecti

2 cm.

Aus dem Institute für pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock (Dir. Prof. Kobert).

Ueber das Verhalten des Jods zum Harn.

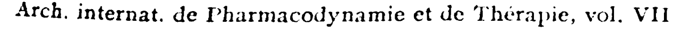
von

Dr Karl Erich MARUNG.

Das Jod und seine Verbindungen verhalten sich dem Organismus gegenüber höchst eigenartig. Die Kenntniss dieses eigenartigen Verhaltens ist nötig, wenn man z. B. das Zustandekommen der Jodoformwirkung auf Wunden oder das Zustandekommen des Jodschnupfens nach Jodkaliumgebrauch verstehen will. Die in nachstehender Arbeit enthaltenen Angaben sollen zunächst unsere Kenntnisse vom Verhalten des Jodkaliums und der Jodsäure etwas erweitern. Wie weit damit therapeutisch Nutzen geschaffen werden kann, lässt sich allerdings noch nicht absehen. Soviel aber läst sich sicher sagen, dass wenigstens in physiologisch-chemischer Hinsicht die von mir ermittelten Thatsachen nicht wertlos sind, sondern eine Lücke ausfüllen und zu weiteren Untersuchungen Anlass geben werden.

Zur Orientierung über die in diesem Archiv meines Wissens noch nicht besprochene Litteratur scheint mir die nachstehende historische Übersicht nicht ohne Nutzen zu sein.

Auf die Eigenschaft des diabetischen Harns, Jodtinktur zu entfärben, machten zuerst im Jahre 1863 die französischen Ärzte Trousseau und Dumontpallier (1) aufmerksam. In der irrigen Meinung, dass der *Traubenzucker* die Fähigkeit besitze Jodlösung zu entfärben, behaupteten sie ein Verfahren gefunden zu haben, mittels dessen man durch Jodtinktur den



(1) Trousseau et Dumontpallier : *Sur un procédé nouveau, qui permettrait de connaître les urines glycosuriques.* L'Union médic., No 39, 1863.

Zuckergehalt des Harns bestimmen könne. MAUVEZIN(1) bestätigte bald darauf diese Beobachtungen und fügte weiter hinzu, dass durch Zusatz von Salpetersäure zu solchem Harn die Jodfärbung wieder hervortrete, dass ferner farblos gewordener Harn mit Stärkemehl keine Reaktion auf Jod gebe, wohl aber, wenn man einen Überschuss von Jod hinzusetze, und dass Rohrzucker durch Jod nicht zersetzt werde.

Schon 1853 hatte MAGENDIE(2) entdeckt, dass die Blaufärbung von Jodamylum verschwindet, falls man Speichel, Harn, Blutserum etc. damit mischt. Die Annahme jedoch, dass auch der Traubenzucker das Jod binde, erwies sich natürlich bald als ganz falsch. CORVISART(3) beobachtete nämlich, dass die *Harnsäure* die Jod entfärbende Substanz des Harns sei. TERREIL(4) dagegen, der 1858 alle damals bekannten Substanzen des Harns einzeln untersuchte, schrieb diese Eigenschaft nur dem *harnsauren Ammoniak* zu, das, an sich in Wasser fast unlöslich, mit Jod, selbst bei Anwesenheit von Essigsäure, eine sehr leicht lösliche Verbindung eingehen sollte. Selbst die Fähigkeit des Hühnereiweiss und des Blutserums, Jod zu absorbieren, will er durch Anwesenheit von harnsaurem Ammoniak erklären. Wie alle übrigen französischen Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigten, berechnete auch er nur die sofort vom Harn absorbierte Jodmenge, ohne den Harn längere Zeit mit überschüssigem Jod stehen zu lassen. Die höchsten von ihm angegebenen Zahlen betreffen den Harn eines Phthisikers, von dem 1 Liter 2,5376 g J entfärbte. Die kleinste Menge Jod absorbierte der Harn eines mit *Bright*'scher Nierenkrankheit behafteten Patienten : 1 Liter dieses Harns entfärbte nur 0,5551 g J.

Bald kamen auch TROUSSEAU und DUMONTPALLIER(5) auf Grund weiterer Beobachtungen von ihren früheren Behauptungen ab, und in rascher Folge wuchs nun unter den französischen Ärzten die Litteratur über diesen Gegenstand. Wie FARGE(6) fand, entfärbt der zuckerhaltige

---

(1) MAUVEZIN, C. : *De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques.* L'Union médic., No 43, 1863.

(2) MAGENDIE : SCHMIDT's Jahrbücher, No 77, p. 281, 1853 (Referat).

(3) CORVISART, L. : *Sur la réaction de la teinture d'iode en présence des urines glycosuriques : action distincte de l'acide urique.* L'Union médic., No 43, 1863.

(4) TERREIL : *De la décoloration de la teinture d'iode par les urines.* Gaz. des Hôp., No 63, 1863.

(5) TROUSSEAU et DUMONTPALLIER : *De l'action décolorante des urines glycosuriques sur la teinture d'iode.* Gaz. hebd., X, No 16, 1863.

(6) FARGE : Ibid., No 17.

Harn am wenigsten, am meisten der von Fiebernden und der harnsäurereiche. DECHAMBRE (1) fand, dass selbst normaler Harn Jodtinktur entfärbt, reine Traubenzuckerlösung dagegen nicht, und dass Krümelzuckerzusatz zum Harn auf das Verhalten zu Jodtinktur ohne Einfluss ist. Ferner gab er an, dass mancher diabetische Harn mehr, mancher weniger als normaler Harn durch Jodtinktur entfärbt werde. Fast dieselben Beobachtungen machte COULIER (2), CASTAIN (3) und GUBLER (4). Letzterer hob ferner hervor, dass die Entfärbung dem Gehalte des Harns an festen Stoffen proportional, bei Plethorischen und Fieberkranken also stärker als bei Anämischen sei. Auch schien es GUBLER, dass die Gegenwart von Alkali die Einwirkung des Jod begünstige. DECHAMBRE und DELPECH (1), sowie CORVISART (5), die weitgehende quantitative Untersuchungen anstellten, fanden weiterhin, dass Harnstoff, Milchsäure, milchsaures Natron, phosphorsaures Natron, Magnesia und Chlornatrium sich indifferent verhielten, während *doppeltkohlensaures Natron, Salmiak, phosphorsaures Natron* und *Ammoniak* ein wenig entfärbten. *Harnsaures Ammoniak* entfärbte besser als *harnsaures Natron*, dieses besser als *Harnsäure*. Auch *schwefelsaures Kalium* sollte entfärben. Weiter beobachteten diese Autoren, dass der Harn von Fleisch fressenden Tieren sehr energisch, der von Pflanzenfressern dagegen wenig oder gar kein Jod entfärbe. Die Absorptionskraft des Carnivorenharns soll nach ihnen auf einem Gehalte an kohlensauren Alkalien beruhen.

CORVISART empfahl jedoch unter Vermeidung vieler Irrtümer seiner Vorgänger, 1863, *das Jod zur massanalytischen Bestimmung der Harnsäure.* Auch PETIT und TERREIL haben darüber Versuche angestellt.

Nach PETIT (6), DECHAMBRE und DELPECH (1) entfärbt der Harnstoff ebenfalls die Jodtinktur nicht, nach CASTAIN (7) höchstens sehr langsam und schwach. Das Verhalten noch anderer Harnbestandteile, wie Kreatin

---

(1) DECHAMBRE, A. : *Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode.* Gaz. hebd., X, Nos 16, 17, 18, 1863.

(2) COULIER : *Expériences sur la nouvelle réaction de MM.* TROUSSEAU et DUMONTPALLIER. Gaz. hebd., 18, 1863.

(3) CASTAIN : *Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines.* L'Union méd., No 58, 1863.

(4) GUBLER : Gaz. des Hôp., No 63, 1863.

(5) CORVISART, L. : Gaz. hebd., X, No 18, 1863.

(6) PETIT, A. : *Note sur l'observation de MM.* TROUSSEAU et DUMONTPALLIER. L'Union méd., No 51, 1863.

(7) CASTAIN : *Note sur l'action de l'iode et du brome en présence de l'acide urique, de l'urate d'ammonique et de l'ammonique des urines.* L'Union méd., No 58, 1863.

und Kreatinin, haben DECHAMBRE und DELPECH(1) durch einige Experimente zu ermitteln gesucht, die ein sicheres Resultat nicht gehabt zu haben scheinen (2).

MAX HUPPERT (3) unterzog das Verfahren der Harnsäuretitration mit Jod einer eingehenden Prüfung und fand, dass es zu hohe Werte ergiebt. Er bezieht das Plus auf Harnfarbstoff.

Lange Zeit hindurch bringt dann, soweit mir bekannt, die Litteratur nichts Neues über das Verhalten des Jods zum Harn; erst in neuerer Zeit sind diese Fragen wieder erörtert worden, nämlich von JOLLES und im Anschluss daran von RAPHAEL.

In der Arbeit von JOLLES(4) begegnen wir zuerst dem Ausdruck *Jodzahl des Harns,* und zwar versteht JOLLES darunter diejenige Zahl, welche angiebt, wieviel Gramm Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert werden. Die Versuchsanordnung nach JOLLES unterscheidet sich zunächst von der der früheren Autoren dadurch, dass er nicht sofort die Menge des entfärbten Jods feststellt, sondern den mit einer gewissen Menge Jodlösung versetzten Harn 18 Stunden lang stehen lässt und erst nach Ablauf dieser Zeit, in der die Reaktion beendet sein soll, die Menge des absorbierten Jods bestimmt. Genauer werde ich auf die Methode nach JOLLES weiter unten bei Besprechung meiner eigenen Versuche eingehen. JOLLES untersuchte die im Harn vorkommenden Substanzen auf ihre Absorption hin und fand, dass vor allem die *Harnsäure* und in geringem Maasse auch die *Harnfarbstoffe,* namentlich *Urobilin,* und die *aromatischen Fäulnissprodukte,* namentlich die *Phenole,* Jod absorbieren. Die im Harn vorkommenden Eiweissstoffe, Albumin, Globulin, Pepton, Propepton etc., nehmen an der Jodabsorption nach JOLLES nicht teil, dagegen besitzen *die weissen Blutkörperchen* vermöge ihrer alkalischen Reaktion ein Jodabsorptionsvermögen. Von Kreatin und Kreatinin erwähnt er nichts. Bei nicht kompliziertem Diabetes mellitus ist nach JOLLES die Jodzahl stets vermindert, da in diesen Harnen die Harnsäure und die aromatischen

---

(1) DECHAMBRE, A. : *Note sur la décoloration des urines par la teinture d'iode.* Gaz. hebd., X, Nos 16, 17, 18, 1863.

(2) Vorstehende Angaben entnahm ich z. T. dem Artikel der Gazette des Hôpitaux, No 63, Jhrg. 1863, *De la décoloration de la teinture d'iode par les urines,* und in Ermangelung der übrigen Originalien, z. T. auch Schmidt's Jahrbüchern der in- und ausländischen gesammten Medicin, Jhrg. 1863, Bd. 120, No 1, p. 13—16.

(3) HUPPERT, M. : Arch. d. Heilkunde, No 5, 1864. p. 325.

(4) JOLLES, A. : *Ueber die « Jodzahl » des Harns und ihre Bedeutung für die Semiotik derselben.* Wien. med. Wochenschrift, No 16, p. 450, 1890.

Fäulnissprodukte in geringerer Menge vorhanden sind. *Die Jodzahl für solche nicht komplizierten diabetischen Harne beträgt nach* Jolles *2,3—3,6, die Jodzahl für normale Menschenharne dagegen 4,0—5,5.*

Kobert (1) *möchte die Grenzen der physiologischen Schwankung der Jodzahl etwas weiter stecken als* Jolles. Die Eingabe von arzneilichen Dosen von *Blausäure* erhöht nach Kobert die Jodzahl des Harns wesentlich durch Entstehen von Jodcyan, welches mit Stärkekleister sich nicht bläut.

Auf Veranlassung von Professor Kobert stellte Raphael (2) gelegentlich seiner Versuche über Diuretika zugleich die Jodzahl nach Einnahme der verschiedensten *Diuretika fest. Sie schwankt nach* Raphael *nach Einnehmen von Diuretika zwischen 7,03 und 10,85; die normale Jodzahl* (nach 6 Beobachtungen an seinem eignen Harn) *beträgt nach* Raphael *4,78—6,93.*

Vor Kurzem veröffentlichte Gerhardt (3), anknüpfend an die Angaben von Trousseau und Dumontpallier, einen Artikel, in dem er auf Grund von Untersuchungen dreier diabetischer Harne zu dem Schluss kommt, dass *der Urin einzelner Diabetiker ausser Zucker und Harnsäure noch andere Stoffe enthalten muss, die ihm eine bis fünfmal stärkere Fähigkeit, Jod zu entfärben, verleihen,* als sie dem Harn Gesunder gewöhnlich zukommt.

In den mir zur Verfügung stehenden Lehrbüchern der physiologischen Chemie von Bunge, Halliburton, Krüger, Hammarsten, v. Jaksch und Neumeister findet sich nichts über die Jod absorbierende Kraft des Harns bemerkt, ein Beweis dafür, wie wenig bis jetzt auf das Verhalten des Harns zum Jod aufmerksam gemacht worden ist.

Anhang. — Nachdem diese meine Arbeit bereits als Dissertation gedruckt vorlag, wurde mir eine soeben erschienene Arbeit von Karl Walko (4) zugängig, der ich noch Folgendes entnehmen möchte. Die Jodbindung im Harn und sonst wo betrifft sehr viele Substanzen und kann auf verschiedene Weise vor sich gehen: 1) Addition des Jods zu ungesättigten Verbindungen (Aethylen) oder zu gesättigten (Jodstärke, Jodcholsäure); 2) das Jod substituiert Wasserstoff (Bilirubin, Eiweiss); 3) das Jod oxydiert *a)* direkt (Schwefelwasserstoff, Thiosulfat, Tetrathion-

(1) Kobert, R.: *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure.* Stuttgart, 1891, p. 51.

(2) Raphael, A.: *Ueber die diuretische Wirkung einiger Mittel auf den Menschen.* Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von R. Kobert, X, 1894, p. 149.

(3) Gerhardt, C.: Deutsche Aerztezeitung, Jahrg. I, Heft 1, p. 2—3, 1899.

(4) Walko, Karl: *Ueber das Jodbindungsvermögen des Harns.* Ztschr. f. Heilkunde, Bd. 21, 1900, Heft 1, p. 1 (Abteilung f. innere Medizin und verwandte Disziplinen. Neue Folge, I. Bd.).



säure), *b)* indirekt (Harnsäure zu Alloxan), wobei das Wasser zersetzt wird und der frei werdende Sauerstoff sich an einen oxydationsfähigen Körper anschliesst. Eine indirekte Oxydation geht auch bei Gegenwart von Alkalihydrat oder -karbonat durch Bildung von unterjodiger Säure vor sich. — Von der Reaktion des Gemisches ist der Prozess der Jodbindung insofern abhängig, als die Gegenwart von Säuren und von sauren Salzen störend wirkt. Erhöhung der Temperatur begünstigt den Ablauf des Prozesses. Vorheriges Kochen des Harns ändert nichts. Hinsichtlich der bei der Reaktion entstehenden Jodstärke ist zu bemerken, dass sie nach MYLIUS(1) Jodwasserstoff oder dessen Salze enthält und sehr leicht dissociirt wird.

Der Alkoholextrakt des Harns ergab WALKO *im Durchschnitt 3/10, die Harnasche 7/10 des Jodbindungswertes des Harns.* Letztere Zahl ist jedoch wegen der beim Glühen erfolgenden Umwandlung der Phosphate und der vermehrten Bildung von Alkali-Karbonat ohne Bedeutung. Durchleiten von Sauerstoff sowie Vergährung setzte das Jodbindungsvermögen herab. Jodbindend sollen wirken nach WALKO : 1) *Freies Alkali* und *Ammoniak*, welches letzteres sowohl im normalen Harn vorhanden ist, als auch im zersetzten entsteht. 2) Als alkalisch reagierende Bestandteile des Harns kommen für die Jodbindung weiter in Betracht das *Mononatriumphosphat*, die *normalen phosphorsauren* und die *kohlensauren Salze* der *Alkalien* (z. B. bei Obstgenuss). Auch die meisten *Salze der höheren Fettsäuren* werden im Körper zu Karbonaten und wirken dadurch jodbindend. Von den Ammonsalzen ist das *Natriumammoniumhydrophosphat* im stande Jod aufzunehmen. 3) *Schwefelwasserstoff.* 4) *Salze der Ameisen-, Essig-, Buttersäure, Propionsäure, Valeriansäure, Salze der Oelsäure,* welche nach MURNER im Harn vorkommen können, binden sehr stark Jod; die *Salze der Acetessigsäure* und der *Beta-oxybuttersäure* binden Jod, die Milchsäuren binden nicht. 5) Von den Amidosäuren binden Glykokoll, Sarkosin, Alanin, Cystin kein Jod; *Leucin, Taurin, Tyrosin, Asparaginsäure* binden etwas. 6) Harnstoff, Carbaminsäure, Kreatin und Kreatinin binden nicht, *Guanidin* in hohem Grade. 7) Die einwertigen Phenole besitzen keine, die zweiwertigen (*Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon*) sowie die *dreiwertigen Phenole* besitzen dagegen ein starkes Jodbindungsvermögen. 8) Die *Homogentisinsäure* bindet 191 % Jod. 9) Die *Harnfarbstoffe* binden erheblich Jod, namentlich das *Urochrom,* ferner das *Urobilin,* am wenigsten das *Hämatoporphyrin* (Farbe der Verbindung braunrot). 10) Die *Gallenfarbstoffe* binden Jod (mit grüner Farbe). 11) Die

(1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11, p. 306, 1887.

Cholsäure, welche nach SCHOTTEN (1886) den Grundbestandteil der menschlichen Galle bildet, giebt mit Jod eine wohlcharakterisierte Verbindung, nämlich die Jodcholsäure von MYLIUS, welche der Jodstärke analoge Eigenschaften besitzt. Auch die *übrigen Gallensäuren* paaren sich mit Jod. 12) Etwa anwesende *Alkaloide* wie *Chinin* paaren sich ebenfalls; ferner das *Coffein.*

Pro Tagesmenge Harn betrug die Jodzahl bei WALKO *1—5 g Jod,* bei einem und demselben Menschen beträgt die Schwankung nach ihm aber nur 1 g. Ein Diabetiker mit Albumin und NH_3 hatte 20,012 g. Menschen, welche Jodnatrium einnahmen, hatten eine sehr kleine Jodzahl, nämlich 3—5 g J pro die.

Dieses sind alle Angaben, welche ich über *Jodabsorption* finden konnte; über die im zweiten Teile dieser Arbeit abzuhandelnde *Jodabspaltung* durch den Harn, auf die mich Prof. KOBERT aufmerksam gemacht hat, findet sich in der Litteratur so gut wie nichts.

I. — Ueber Jodabsorption durch den Harn.

1. AUSFÜHRUNG DER VERSUCHE UND BERECHNUNG DER JODZAHL.

Methodik. — Zu meinen Versuchen benutzte ich nach der Vorschrift von JOLLES :

1. $^1/_{10}$ Normaljodlösung,
2. $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung,
3. Stärkelösung.

Gleich hier will ich bemerken, dass ich zunächst eine Jod-Jodkaliumlösung benutzte, später aber die Gefahr, hierdurch einen groben Fehler zu begehen, erkennend, mich nur einer alkoholischen Jodlösung bediente. Das Nähere hierüber wird später auseinandergesetzt werden. Die folgenden Tabellen beziehen sich sämmtlich auf Versuche mit alkoholischer Jodlösung.

Die Versuche wurden nun in folgender Weise ausgeführt :

Nach Bestimmung des spezifischen Gewichts mittels eines Urometers wurden der von 24 Stunden gesammelten Harnmenge 10 c.c. entnommen und in eine durch einen Glasstöpsel geschlossene Flasche gethan. Hierzu setzte ich 10 c.c. $^1/_{10}$ Normaljodlösung und liess die Flasche 24 Stunden im Dunkeln stehen. Nach Ablauf dieser Zeit stellte ich durch Titrieren mit $^1/_{10}$ Normalnatriumthiosulfatlösung zunächst die Menge der vom Harn nicht absorbierten Jodlösung fest. Das Natriumthiosulfat besitzt bekanntlich stark jodbindende Eigenschaften, und zwar führt es freies Jod in das farblose Jodnatrium über nach der Formel

$$2\, Na_2S_2O_3 + 2J = 2NaJ + Na_2S_4O_6.$$

Als Indikator diente Stärkelösung oder Chlorzinkstärkelösung, die mit freiem Jod eine tiefblaue Farbe geben. Das Verschwinden der Blaufärbung zeigt also an, dass kein freies Jod mehr vorhanden, sondern alles durch Natriumthiosulfat zu Jodnatrium gebunden ist.

Meine Versuchsanordnung weicht von der RAPHAEL'schen insofern ab, als dieser zur Bestimmung der absorbierten Jodmenge zunächst 10 c.c. Natriumthiosulfat hinzusetzte und dann nach Zusatz von Stärkelösung mit Jod zurücktitrierte. Mir schien das JOLLES'sche Verfahren einfacher. Natürlich sind die durch beide Methoden gewonnenen Resultate die gleichen.

Den weiteren Verlauf der Berechnung möge folgendes Beispiel erläutern :

Normaler Menschenharn.

24stündige Menge : 1490 c.c., spezifisches Gewicht : 1024,5.

Titrierung von 42,5 bis 48,8 } abgelesen von der nach Zehntel Kubikzentimetern graduierten Bürette.

Die Differenz 6,3 ist also die bei der Titrierung verbrauchte 1/10 Normalnatriumthiosulfatlösung.

Da 10 c.c. 1/10 Normalnatriumthiosulfatlösung 10 c.c. 1/10 Normaljodlösung entsprechen, so ist also von den zum Harn hinzugesetzten 10 c.c. 1/10 Normaljodlösung $10 - 6{,}3 = 3{,}7$ c.c. absorbiert worden.

1 Liter Normaljodlösung enthält 127 g J.
1 » 1/10 » » 12,7 g J.

10 c.c. Harn absorbierten 3,7 c.c. 1/10 Normaljodlösung $= 3{,}7 \times 12{,}7$ mg J.

1 Liter Harn absorbiert demnach $3{,}7 \times 12{,}7$ dg J.

$$3{,}7 \times 12{,}7 = 46{,}89 \text{ dg J} = 4{,}689 \text{ g J}.$$

Also absorbiert 1 Liter dieses Harns **4,689 g J.**

2. BEGRIFF DER JODZAHL.

Das auf diese Weise gewonnene Resultat scheint mir so einfach und verständlich zu sein, dass ich hierfür in erster Linie den Ausdruck *Jodzahl* gebrauchen möchte. Auch der in der physiologischen Chemie weniger Bewanderte kann sich bei den hier gegebenen Grössen, 1 Liter Harn und einige Gramm Jod, leicht eine Vorstellung von der absorbierenden Kraft des Harns machen, während mir dies bei der *Jodzahl nach* JOLLES, welche angiebt, wieviel Jod von 100 g Trockensubstanz des Harns absorbiert wird, nicht in gleichem Maasse der Fall zu sein scheint. « 100 g Trockensubstanz des Harns » ist immerhin ein Begriff, der doch wohl nur dem Chemiker sofort eine richtige Vorstellung von der Grösse der Jodabsorption des Harns zu geben vermag. Gerade für den Fall, dass die Bestimmung der Jodzahl einmal eine grössere klinische



Bedeutung gewinnen sollte, scheint mir die Feststellung der Jodzahl pro Liter oder für die 24stündige Harnmenge einfacher und bequemer.

Um nun die Jodzahl nach JOLLES bestimmen zu können, muss man zunächst noch die Trockensubstanz des Harns berechnen. Diese Berechnung der Trockensubstanz für 1 Liter Harn geschieht am einfachsten durch ein von HÄSER angegebenes Verfahren, indem man die beiden letzten Ziffern des spezifischen Gewichts des Harns mit 2,33, dem sog. HÄSER'schen Koeffizienten, multipliziert.

In dem eben angeführten Beispiel also, wo das spezifische Gewicht 1024,5 betrug: $24{,}5 \times 2{,}33 = 57{,}085$.

1 Liter dieses Harns enthält demnach 57,085 g Trockensubstanz.

Die von 100 g Trockensubstanz absorbierte Jodmenge findet man dann nach der Gleichung:

$$57{,}085 : 4{,}689 = 100 : x$$

$$\text{oder } x = \frac{4{,}689 \cdot 100}{57{,}085} = 8{,}211.$$

Die Jodzahl nach JOLLES *beträgt also in diesem Falle* **8,211**.

3. Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen des Harns.

Bevor ich die einzelnen bei der Jodabsorption etwa in Betracht kommenden Stoffe des Harns untersuchte, stellte ich, um mich näher über die Eigenschaften der Jod absorbierenden Substanzen zu orientieren, folgende Versuche an.

Nachdem 10 c.c. Harn in der gewöhnlichen Weise mit Jod versetzt waren, liess ich 100 c.c. desselben Harns mehrere Stunden lang auf dem Wasserbade kochen. Der Harn, welcher noch sauer reagierte, wurde dann wieder durch Zusatz von Wasser auf das Anfangsvolumen gebracht und, nachdem er abgekühlt war, 10 c.c. desselben mit Jod versetzt. Bei der nach 24 Stunden vorgenommenen Titrierung zeigte es sich, *dass der ungekochte Harn dieselbe Jodmenge wie der gekochte absorbiert.* Dieser Versuch, der sowohl mit Menschen- wie mit Hundeharn mehrmals wiederholt wurde, beweist also, dass die *jodabsorbierenden Substanzen durch Kochen nicht verflüchtigt und nicht zerstört werden.*

Erwärmte oder kochte ich dagegen den Harn nach Ansäuern mit Schwefelsäure, so wurde fast um die Hälfte weniger Jod als vom normalen nicht angesäuerten und gekochten Harn absorbiert. *Kochen oder auch nur Erwärmen mit Schwefelsäure zerstört also einen Teil der jodabsorbierenden Substanzen.* Weiter konnte ich nachweisen, dass *Zusatz von Schwefelsäure* zum Harn auch ohne Erwärmen ebenfalls *die Reaktion stört.* Essigsäure vernichtete die jodabsorbierenden Substanzen nicht, sondern wirkte im Gegenteil Jod bindend.

Ferner wurde eine Portion Harn, dessen Jodabsorptionsvermögen



nebenher bestimmt wurde, mit überschüssigem neutralem Bleiacetat gefällt. Das Filtrat wurde dann mit Schwefelsäure und phosphorsaurem Natron von dem ihm anhaftenden Blei befreit und, nachdem es auf das Anfangsvolumen des Harns zurückgebracht war, 10 c.c. in der üblichen Weise zugesetzt. Dasselbe geschah mit dem durch Schwefelsäure zersetzten Bleiniederschlage. Das Resultat mehrerer derartiger Versuche war, dass *sowohl das Filtrat als auch der zersetzte Bleiniederschlag eine geringe Menge Jod absorbieren, während der grösste Teil der Jod absorbierenden Substanzen bei den nötigen Manipulationen verschwindet.* Man kann aus diesen Versuchen also nur schliessen, dass *das Jodabsorptionsvermögen des Harns auf der Anwesenheit verschiedener Körper beruht, von denen ein Teil durch Bleiacetat gefällt wird, ein anderer Teil ins Filtrat übergeht und ein dritter Teil wahrscheinlich durch den Prozess der Fällung oder der Zersetzung des Bleiniederschlages zerstört wird.*

4. Versuche über das Verhalten einiger normaler Harnbestandteile zu Jod.

In den nun folgenden Versuchen beschäftigte ich mich mit der Einwirkung einzelner im Harn vorkommender Substanzen auf die Jodabsorption.

Versuche mit *Harnstofflösungen* ergaben stets ein negatives Resultat. *Der Harnstoff absorbierte auch nach 24 Stunden nichts von der hinzugefügten Jodlösung.* Er diente mir daher in den folgenden Versuchen mit Harnsäure lediglich als Lösungsmittel für dieselbe.

Die Prüfung der Einwirkung der *Harnsäure* geschah auf die Weise, dass ich zu 10 c.c. destillierten Wassers 0,214 g Harnstoff und 0,005 g ziemlich aber nicht völlig reiner Harnsäure hinzufügte. Auf die Gesammtmenge Harn in 24 Stunden berechnet, entsprechen diese Zahlen einer 24 stündigen Ausscheidung von ca 30 g Harnstoff und 0,7 g Harnsäure, wie sie z. B. von Hammarsten als Norm angegeben wird. Eine etwas höhere Zahl wird von Herxheimer(1) angegeben, der im Durchschnitt 0,82 g für den Normalmenschen fand. Die Jodzahl pro Liter dieser dem normalen Harn entsprechenden Harnsäurelösung schwankte in den ersten 5 Versuchen zwischen 1,016 und 2,032. Die erhebliche Abweichung dieser beiden Zahlen von einander erkläre ich mir dadurch, dass entweder die ungenügende Reinheit oder die ungenügende Löslichkeit Differenzen bedingte. Dass in der That auf den Grad der Löslichkeit der Harnsäure

(1) Herxheimer: *Wieviel Harnsäure scheidet der Normalmensch täglich aus?* Berl. Kl. Wochenschr., p. 423, 1897.



viel ankommt, zeigten mir Versuche mit reiner von der Firma Merck in Darmstadt bezogener Harnsäure. Die Jodzahl pro Liter dieser selbst in Harnstofflösung nicht genügend löslichen Harnsäure(1) betrug nur 0,762. Ich glaube desshalb nicht fehl zu gehen in der Annahme, dass die im Harn meist vollkommen gelöste Harnsäure eine bedeutend höhere Jodzahl hat, als die eben erwähnten unvollkommenen künstlichen Harnsäurelösungen.

Da der Harnstoff die reine Harnsäure nicht genügend zu lösen vermochte, musste ich mich nunmehr nach anderen Lösungsmitteln umsehen. Einige Versuche mit *phosphorsaurem Natron* fielen ungünstig aus. Ebenso hatte *verdünnte Formalinlösung* keinen genügend lösenden Einfluss; besser war die Einwirkung einer *konzentrierten Formalinlösung.*

Glycerin besitzt entgegen den Angaben der Litteratur kein nennenswertes Lösungsvermögen für Harnsäure. Die als harnsäurelösend empfohlenen Präparate *Urotropin, Urosin, Lysidin,* etc. habe ich nicht untersucht, da ich sie nicht nötig hatte. Ein ausgezeichnetes Lösungsmittel fand ich nämlich in dem *Piperazin,* mit dem ich eine wasserklare Harnsäurelösung erzielte. Natürlich musste ich die auf diese Weise hergestellte Lösung vor dem Gebrauch ansäuern, da Piperazin eine starke Base ist. Wohlgemerkt löst Piperazin die Harnsäure nur bei Abwesenheit von Kochsalz gut; bei meinen Versuchen war dies aber auch thatsächlich nicht vorhanden, da ich immer mit ausgefällter Harnsäure zu thun hatte.

Die mit Piperazin gänzlich gelöste Harnsäure in der oben angegebenen Konzentration *gab nun in der That eine höhere Jodzahl, nämlich eine, die pro Liter zwischen 1,27 und 1,65 schwankte.*

Von noch grösserem Interesse war es mir, nun auch die aus dem Harn gewonnene Harnsäure auf ihre Absorption hin zu prüfen. Zu diesem Zwecke befreite ich nach dem von Hopkins(2) angegebenen und von Wörner(3) verbesserten Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure eine Anzahl normaler Harne durch Hinzufügen von Salmiak von ihrer Harnsäure. Zu 150 c.c. Harn fügte ich 30 g Chlorammonium, erwärmte die Mischung und liess sie 1—2 Stunden lang stehen. Sodann filtrierte ich und erhielt auf dem Filter einen Niederschlag von Ammonurat. Der Niederschlag wurde mit Piperazinlösung gelöst bzw. ausgewaschen, mit

(1) Bekanntlich bestreitet man jetzt wieder die vor einigen Jahren gefundene Thatsache, dass Harnstoff die Harnsäure teilweise in Lösung hält.

(2) Hopkins : Proc. of the Lond. roy. Soc., 52, 93, 1892.

(3) Wörner, E. : *Ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure auf Grund der Fällung als Ammonurat.* Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chem., Bd. XXIX, Heft I, p. 70, etc., 1900.



einigen Tropfen Essigsäure angesäuert und, nachdem er auf das Volumen des benutzten Harns gebracht war, in der gewöhnlichen Weise angesetzt. Das Filtrat wurde ebenfalls auf seine Absorption hin geprüft. Ein grosser Vorteil dieser Methode war, dass durch den Prozess nichts von den Jod absorbierenden Substanzen zerstört wurde, denn das Filtrat und der wieder gelöste Niederschlag absorbierten zusammen fast genau soviel wie der unveränderte Harn.

Die nachstehend angegebenen Zahlen geben die von 10 c.c. Harn absorbierte Menge $^{1}/_{10}$-Normaljodlösung an.

Die mittels dieser Methode gewonnenen Resultate sind danach folgende:

Bezeichnung des Harns	I. Der unveränderte Harn absorbierte	II. Der von Harnsäure befreite Harn absorbierte	III. Die Harnsäurelösung absorbierte	IV. Summa von II. und III.
Normaler Harn No 1	5,0	3,2	1,8	5,0
» » » 2	4,5	3,0	1,5	4,5
Normaler Harn No 4	4,8	3,2	1,6	4,8
Normaler Harn No 5	3,8	2,2	1,3	3,5
Leukämischer Harn.	6,7	3,8	2,5	6,3

Auf die Bedeutung dieser Zahlen werde ich später noch einmal zurückkommen. Die übrigen *Purinstoffe* des Harns standen mir nicht zur Verfügung, so dass ich über ihr Absorptionsvermögen für Jod nichts aussagen kann. Aber selbst wenn dasselbe ein relativ hohes sein sollte, dürfte es absolut gerechnet wohl nur sehr klein sein, da sie ja nur in sehr geringen Mengen im Harn vorkommen.

Über das *Kreatinin* habe ich in der Litteratur nirgends bestimmte Angaben gefunden, doch war es a priori nicht unwahrscheinlich, dass dasselbe Jod absorbieren kann. Aber meine Versuche, die ich mit reinem von E. MERCK bezogenem Kreatinin anstellte, zeigten, dass *keine Spur Jod von demselben absorbiert wurde, weder sofort noch nach 24 Stunden.*

Sehr interessant und bisher jedenfalls noch nicht untersucht war das Verhalten des **Rhodans**. Ausgehend von der später zu erwähnenden Thatsache, dass das im Harn vorkommende Rhodan Jod abspaltet, prüfte ich dasselbe auch auf Jodabsorption. In mehrmaligen Versuchen stellte sich hierbei heraus, dass *eine Rhodanlösung, die dem Gehalt des Harns an Rhodan entspricht, in der That, wenn auch nur in kleinen Mengen, Jod absorbiert. Die Jodzahl pro Liter für Rhodan würde 0,381 sein, wenn man den Angaben* BUNGE's, *4×0,381 dagegen, wenn man den Angaben* MUNK's *folgt.* Nach G. BUNGE enthält nämlich 1 Liter Menschenharn 0,02 Rhodan, während J. MUNK 0,08 angiebt.

Näher werde ich noch im zweiten Teil dieser Arbeit auf das Rhodan einzugehen haben, da es bei der Jodabspaltung eine weit wichtigere Rolle als bei der Jodabsorption zu spielen scheint.

Versuche mit *Hippursäure,* die aus theoretischen Gründen angezeigt waren, zeigten, dass diese gepaarte Säure *kein Jod absorbiert.* Die übrigen gepaarten Säuren standen mir nicht zur Verfügung.

Oxalsäure und *Milchsäure* wirkten *nicht absorbierend.*

Ebenso ergaben meine Versuche mit *schwefelsaurem Kali,* dass nach Dechambre und Delpech Jodlösung entfärben soll, dass dieses Salz, wie ich übrigens auch von vornherein erwartet hatte, *kein Jod absorbiert.*

Die Resultate meiner Untersuchungen an normalem Menschen- und Hundeharn, sowie an pathologischen Harnen habe ich im Folgenden in Tabellenform zusammengestellt, zu denen ich weiterhin noch einzelne notwendige Erläuterungen geben werde.

Die erste Tabelle betrifft meinen eigenen Harn, und zwar habe ich denselben anfangs eine längere Zeit hindurch täglich beobachtet, in den folgenden Monaten dagegen nur einzelne Untersuchungen angestellt. An den Versuchstagen habe ich möglichst täglich dieselben Mengen Flüssigkeit zu mir genommen und mir dieselbe Bewegung gemacht, dagegen feste Nahrung nach Belieben aufgenommen.

5. Einige Tabellen über die Jodzahl normaler Menschenharne.

Normaler Menschenharn No 1.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro 1 Liter	pro 24 Stunden	nach Jolles
17. X. 1899	1490	4,7	1024,5	57,085	5,969	8,894	10,456
18. »	1600	4,4	1025	58,25	5,588	8,941	9,585
19. »	1410	4,9	1026	60,58	6,223	8,709	10,272
20. »	1610	3,6	1024	55,92	4,572	7,361	8,176
21. »	1400	4,75	1024,5	57,085	6,033	8,446	10,558
22. »	1620	3,6	1019,5	45,43	4,318	6,995	9,523
24. »	1600	4,5	1024	55,92	5,716	9,144	10,219
25. »	1550	4,3	1024	55,92	5,461	8,465	9,765
27. »	1450	4,2	1024	55,93	5,334	7,734	9,538
28. »	1450	4,1	1023	53,59	5,207	7,55	9,716
30. »	1450	4,5	1020	46,60	5,715	8,287	12,26
8. XI. »	1600	3,5	1018	41,94	4,445	7,112	10,598
9. »	1700	3,8	1017	39,61	4,826	8,204	12,184
10. »	1400	4,7	1024	55,92	5,957	8,34	10,616
4. I. 1900	1300	4,5	1020	46,60	5,715	7,43	12,264
5. »	1400	4,3	1023	53,59	5,461	7,645	10,19
6. »	1500	3,5	1020	46,60	4,445	6,668	9,539
11. »	1880	2,8	1014	32,62	3,556	6,685	10,901
7. II. »	1300	4,3	1022	51,26	5,461	7,099	10,673
14. »	1500	4,4	1027	62,91	5,588	8,382	8,811
20. »	1000	5,0	1026	60,58	6,25	6,25	10,317
22. »	1050	4,5	1025	58,25	5,715	6,0	9,811

Während ich sonst an allen Versuchstagen regelmässig eine recht hohe Jodzahl meines Harns erhielt, die in gewissen nicht allzu entfernt liegenden Grenzen schwankte, erzielte ich nur ein einziges Mal eine von diesen Zahlen bedeutend abweichende sehr kleine Jodzahl. Ich hatte an dem Tage, dem dieser Harn entstammte, aussergewöhnlich wenig Fleisch zu mir genommen, während ich sonst ziemlich reichlich animalische Nahrung aufnehme. Meine Vermutung, dass dieser Umstand die Ursache für die Kleinheit der Jodzahl sein möchte, wurde durch die später zu erwähnenden Versuche am Hund vollkommen bestätigt.

Die an dem betreffenden Tage erhaltenen Zahlen sind folgende :

Derselbe Harn No 1.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
26. X. 1899	1200	1,8	1027	62,91	2,286	2,743	3,633

Damit ist bewiesen, dass der *Fleischgenuss die Jodzahl sehr wesentlich beeinflusst : je weniger Fleisch genossen wird, desto kleiner die Jodzahl.* Auf Null sinkt sie aber selbst bei völliger Fleischenthaltung natürlich nicht, da ja im Organismus doch Eiweisszerfall stattfindet.

Normaler Harn No 2.

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
20. X. 1899	1520	3.0	1018	41.94	3,81	5,791	9,084
21. X.	1020	2,7	1013,5	31,455	3,429	6,484	10,90
25. X.	1370	4,3	1019	44,27	5,481	7,509	12,38
Normaler Harn No 3.							
23. X. 1899	850	3,4	1023	53,59	4,318	3,670	7,767
30. X.	900	4,3	1023	53,59	5,461	4.915	10,19
8. XI.	950	3,2	1017	39,61	4,064	3,861	10,26
Normaler Harn No 4.							
15. II. 1900	650	4,8	1030	69,90	6,096	3,959	8,721
Normaler Harn No 5.							
19. II. 1900	700	3,8	1024	55,92	4,862	3,378	8.631
Normaler Harn No 6.							
20. II. 1900	1000	2,5	1015	34,95	3,175	3,175	9,082

Es schwankt also nach meinen Untersuchungen an normalen sauer reagierenden Harnen die Jodzahl pro Liter zwischen 3,17 und 6,25.

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge schwankt zwischen 3,17 und 9,14.



Die Jodzahl nach Jolles schwankt zwischen 7,77 und 12,38.

Diese von mir gefundenen Jodzahlen normaler Menschenharne scheinen auf den ersten Blick in einem grossen Missverhältnis zu den von JOLLES und RAPHAEL angegebenen Zahlen zu stehen. Doch in der That ist dem nur scheinbar so. *Die Hauptursache der Differenz beruht nämlich darauf, dass beide Autoren* — wie auch ich im Anfang, bevor ich den Fehler bemerkte — *jedenfalls Jod-Jodkalilösung statt alkoholischer Jodlösung benutzten.* Bei Benutzung der ersteren Lösung erhält man nun aber ganz beträchtlich kleinere Zahlen aus einem Grunde, den ich im Anfang des 2. Teils dieser Arbeit genau auseinandersetzen werde.

Wenn auch nach Abzug dieses Fehlers meine Zahlen noch etwas grössere Schwankungen zeigen als die der früheren Autoren, so bestätigt eben dies die Vermutung KOBERT's(1), dass die Jodzahl normaler Harne innerhalb weiterer Grenzen schwanken kann, als JOLLES meint.

Die Beobachtung WALKO's, *dass die Schwankung der Jodzahl bei einem und demselben Menschen nur 1 g beträgt, kann ich auf Grund meiner Versuche nicht bestätigen. Die Schwankung war nach meinen Untersuchungen stets eine grössere.*

6. GENÜGT DIE JOD ABSORBIERENDE KRAFT DER HARNSÄURE UND DES RHODANS IM HARN ZUR ERKLÄRUNG DER JODZAHL DES HARNS?

Eine überaus wichtige Frage, die ich mir jetzt vorzulegen hatte, war die, ob das alleinige Vorhandensein der Harnsäure und des Rhodans als Jod absorbierende Substanzen genüge, um die Grösse der Jodzahl des Harns bei saurer Reaktion zu erklären. Die Harnsäure absorbierte, wie meine Versuche durch Ausfällung mit Salmiak lehrten, in fast allen Fällen ungefähr $^1/_3$ des insgesammt absorbierten Jods, das Rhodan dagegen kann, auch wenn ich die grösste für das Vorkommen desselben im Harn angegebene Zahl nach MUNK annehme, höchstens 1,524 g J. pro Liter Harn absorbieren.

Greife ich nun, um diese Thatsachen auf den Harn anzuwenden, einige Beispiele aus den vorstehenden Tabellen heraus, so ergiebt sich mit Hülfe der eben genannten Zahlen Folgendes :

DATUM	Bezeichnung des Harnes	Jodzahl pro Liter	Die Harnsäure absorbiert	Das Rhodan absorbiert	Demnach bleibt übrig
20. X. 1899	Harn N° I	4,572	1,524	1,524	1,524
10. XI.	» »	5,957	1,989	1,524	2,444
22. II. 1900	» »	6,25	2,08	1,524	2,646
20. X.	Harn N° II	3,811	1,27	1,524	1,016
30. X.	Harn N° III	5,461	1,82	1,524	2,117
19. II.	Harn N° V	4,826	1,605	1,524	1,697

(1) Siehe der Citat auf p. 373.



Diese Tabelle zeigt deutlich, dass die Harnsäure und das Rhodan in der Menge, wie sie im Harn vorkommen, nicht genügen, um die Grösse der Jodzahl des Harns zu erklären. *Zweifellos müssen also im Harn ausser der Harnsäure und dem Rhodan noch andere Substanzen vorhanden sein, die Jod absorbierend wirken.* Die Natur derselben festzustellen ist mir jedoch bisher leider nicht gelungen.

7. Über die Jodzahl von Harne kranker Menschen.

Bei der Untersuchung der Harne von Kranken schwebte mir vor allem die Frage vor : Giebt es Krankheiten, in denen die Jodabsorption des Harns eine so grosse resp. so geringe wird, dass man schon daraufhin diagnostische Vermutungen hegen kann? Am meisten erörtert ist, wie die Litteratur zeigt, diese Frage an der Hand diabetischer Harne. Auch ich richtete daher hierauf in erster Linie mein Augenmerk.

α) Diabetische Harne.

Bezeichnung des Harns	Gehalt an Zucker	Harnmenge in 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbierten 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harns	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	Jodzahl		
						pro Liter	pro 24 Stunden	nach Jolles
Harn A.	1 1/4 %	—	2,2	1013	30,29	2,794	—	9,224
» B.	1/4 %	2400	2,9	1018	41,94	3,683	8,839	8,781
» C.	1,9 %	2500	2,4	1020	48,93	3,048	7,62	6,226
» D.	5,0 %	3000	3,1	1033	76,89	3,937	11,811	5,12
» »	5,0 %	2300	2,9	1033	76,89	3,683	8,471	4,789
» E.	1,0 %	5000	2,7	1016	37,38	3,429	17,147	9,173
» F.	1 1/4 %	1500	3,3	1025	58,25	4,191	6,286	7,104
» G.	1,3 %	1750	2,5	1025	58,25	3,175	5,556	5,450
» H.	1/4 %	2050	1,8	1011	25,63	2,286	4,684	8,919
» J.	3 1/2 %	2000	2,7	1027	62,91	3,429	6,858	5,451
» K.	1,1 %	2000	6,0	1030	69,10	7,620	15,24	10,901

Die meisten von mir untersuchten diabetischen Harne zeigten also im Vergleich zu meinem Harn, in Uebereinstimmung mit den von Jolles angegebenen Resultaten, durchschnittlich eine kleinere Jodzahl (nach Jolles, sowie pro Liter) als der normale Harn; nur der mit K. bezeichnete Zuckerharn ergab eine auffallend hohe Jodzahl.

Die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge war teilweise erhöht, ein Umstand, der natürlich auf die meist vermehrte Harnabsonderung der Diabetiker zurückzuführen ist.

Dass nun im Gegensatz zu den meisten meiner Zuckerharne auch diabetische Harne vorkommen, deren Jodzahl die normaler Harne beträchtlich übersteigt, beweist ausser dem Harn K. einerseits die oben

erwähnte Arbeit GERHARDT's(1) und andererseits eine vor Beginn dieser Arbeit gemachte Beobachtung Professor KOBERT's, wonach der Harn eines Diabetikers das eine Mal 13,38, das andere Mal 11,30 g J pro Liter absorbierte. Interessant ist es, dass ich bei einer nach 9 Monaten wiederholten Untersuchung desselben Harns nur 3,429 g J pro Liter absorbiert fand. Ähnlich ging es Professor KOBERT bei der Untersuchung eines zweiten diabetischen Harns, der anfangs 12,5, nach 4 Wochen dagegen nur 2,1 g J pro Liter absorbierte. Diese allerdings nur auf den beiden eben erwähnten Beobachtungen beruhenden Thatsachen machen es demnach wahrscheinlich, dass *die Jodzahl des Harnes diabetischer Patienten enormen Schwankungen unterworfen sein kann*. Worauf dies beruht, vermag ich jetzt noch nicht anzugeben, dass aber jedenfalls der Zuckergehalt des Harns hierfür nicht massgebend ist, beweist der Umstand, dass im ersten Fall die hohe Jodzahl einem geringen, die niedrige Jodzahl einem hohen Zuckergehalt des Harns entsprach, während sich der zweite Fall gerade umgekehrt verhielt.

Da ich unter den von mir untersuchten 10 verschiedenen diabetischen Harnen nur ein einziges Mal einen solchen mit erhöhter Jodzahl fand, so bin ich wohl berechtigt, daraus zu schliessen, dass das letztere Vorkommen bedeutend seltener ist. *Die Jodzahl der meisten diabetischen Harne ist also nach meinen Untersuchungen im allgemeinen kleiner als die normaler Harne; jedoch kommen einzelne Fällen von Diabetes vor, wo gerade eine besonders grosse Jodzahl vorhanden ist.* Leider fehlte es mir bisher an genügendem Material, um auf diese interessanten Verhältnisse noch genauer einzugehen. Da die Acetessigsäure und die Beta-Oxybuttersäure jodbindend wirken, werden es wohl gerade die Fälle mit vermehrter Säurebildung sein. Ich hoffe darüber später weiter berichten zu können.

β) *Harne von Kranken mit verschiedenen Krankheiten.*

Ich lasse auch hier zunächst die Tabelle folgen, um am Schluss derselben dann die nötigen Erklärungen zu geben. Da mir bei den meisten Harnen der folgenden Tabelle die Menge der 24stündigen Harnabsonderung unbekannt war, lasse ich hier die Bestimmung der Jodzahl pro 24stündige Harnmenge fort.

(1) GERHARDT, C.: Deutsche Aerztezeitung, Heft 1, p. 2—3, 1899.

DATUM	KRANKHEIT	Harnmenge in 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL	
						pro Liter	nach JOLLES
22. X. 1899	Arthritis urica?	—	2,35	1009	20,95	2,982	14,243
24. X. 1899	» »	—	2,2	1008,5	19,80	2,794	14,06
23. X. 1899	» »	—	4,2	1021	48,93	5,334	10,901
24. I. 1900	» »	—	3,7	1017	39,61	4,687	11,832
15. II. 1900	Schwere Leukämie (1 Tag vor dem Tode)	600	6,7	1018	41,94	8,509	20,288
5. II. 1900	Nephritis	1000	3,8	1020	48,93	4,826	9,863
5. II. 1900	Typhus abd.	Nachtharn	2,2	1014	32,62	2,794	8,565
7. II. 1900	Gelenkrheumatismus mit Pleuritis	—	1,6	1012	27,96	2,032	7,266
27. X. 1899	Tuberkulose (Kind)	1230	2,3	1014	32,62	2,921	8,954

Die Arthritis urica musste bei der wichtigen Rolle, welche die Harnsäure bei der Jodabsorption des Harns spielt, schon aus theoretischen Gründen ein besonderes Interesse bieten. In der That habe ich denn auch bei keinem normalen Harn eine derartig hohe Jodzahl nach JOLLES wie in den ersten beiden Fällen der vorstehenden Tabelle, die von einem der Arthritis urica stark verdächtigen Patienten stammen, gefunden. Auch bei den beiden folgenden Fällen von Arthritis urica geht die Grösse der Jodzahl über das gewöhnliche Mittelmass hinaus. Man darf also vermuten, dass *bei der Arthritis urica die Jodzahl nach* JOLLES *wenigstens zeitweise erhöht ist.* Um sichere Behauptungen hierfür aufstellen zu können, fehlt es mir natürlich an der genügenden Zahl von Beobachtungen.

Ganz besonders interessante Verhältnisse bot der Harn eines an schwerer Leukämie erkrankten Patienten, der bereits am Tage nach meiner Untersuchung starb. *Bei keinem der von mir untersuchten Menschen- und Tierharne fand ich eine annähernd so hohe Jodzahl, wie bei diesem leukämischen Harn.* Der Befund ist zu charakteristisch, um als zufällig gelten zu können; leider war es der einzige derartige Fall, der mir zur Verfügung stand.

Die Erklärung der hohen Jodzahl des leukämischen Harns zu geben, ist nicht schwer. Wir wissen, dass bei der enorm vermehrten Menge von Leukocyten, welche solche Patienten (und auch gerade unserer) im Blute haben, auch fortwährend sehr viele Leukocyten zu Grunde gehen. Dabei entstehen sehr reichliche Menge von Purinsubstanzen, unter diesen auch Harnsäure, und dadurch wird eben die Jodzahl bedeutend erhöht.

Die übrigen Harne dieser Gruppe bieten zwar einerseits keine Besonderheiten dar, doch kann ich auch andererseits wiederum, da ich von jeder der verzeichneten Krankheiten nur einen Harn untersuchte, nicht rundweg sagen, dass dieselben in ihrem Verhalten zum Jod kein vom normalen Harn abweichendes Verhalten zeigen.

8. Über die Jodzahl des Hundeharns.

Die folgende Tabelle dürfte insofern einiges Interesse beanspruchen, als sie zeigt, *in welchen weiten Grenzen die Jodzahl des Harns auch bei völlig sich gleich bleibender Nahrung und gleichen äusseren Verhältnissen sich bewegt.* Die Versuche wurden nämlich vorgenommen am Harn eines Hundes, der, in einem Käfig eingesperrt, schon seit Jahren täglich dieselbe Menge Fleisch (gewässerten Rinderpansen), dagegen keine Vegetabilien und keine sonstige Flüssigkeit bekommt und sehr regelmässig seinen Harn spontan entleert.

α) *Tabelle des Hundeharns bei Pansenfütterung.*

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		
					pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
17. X. 1899	1270	4,3	1019	44.27	5,461	6,935	12,332
18. X. »	1290	3,7	1016	37,38	4,699	6,064	12,570
19. X. »	1200	4,0	1015,5	36,115	5,08	6,094	14,066
20. X. »	1340	3,6	1016,5	38,445	4,572	6,126	11,892
21. X. »	1130	3.9	1013	30.29	4,953	5,597	16,345
22. X. »	1020	4,0	1014	32,62	5,08	5,182	15,573
23. X. »	1290	4,9	1020	46,60	6,223	8,027	13,354
24. X. »	1210	4,0	1018	41,94	5,08	6,141	12,112
25. X. »	1500	2,9	1012,5	29,125	3,683	5,525	12,611
26. X. »	1200	3,3	1013	30,29	4,191	5,029	13,836
8. I. 1900	1320	3,8	1016	37,38	4,826	6,370	12,910
9. I. »	1170	4,1	1019	44,27	5,202	6,086	11,750
10. I. »	1300	3,6	1015	34,95	4,572	5,944	13,081

β) *Tabelle desselben Hundeharns nach zeitweiliger Brotnahrung.*

DATUM	Menge des Harnes pro 24 Stunden	10 c.c. Harn absorbieren 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harnes	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	pro Liter	pro 24 Stunden	nach JOLLES
1. XI. 1899	350	2,0	1030	69,90	2,54	0,889	3,633
12. I. 1900	290	3,8	1025	58,25	4,826	1,399	8,216
15. I. »	490	4,3	1032	74,56	5,461	2,476	7,324
16. I. »	450	5,0	1020	46,60	6,39	2,858	13,626

Im Hinblick auf die Erfahrung, die ich mit meinem Harn bei geringer Fleischnahrung gemacht hatte, liess ich nämlich demselben Hund an einigen Tagen kein Fleisch, sondern nur 500 g Brot geben. Das erste auf diese Weise gewonnene Resultat war sehr prägnant. *Die Jodzahl des Hundes betrug,* wie obige Tabelle zeigt, *nach reiner Brotnahrung* damals *0,889 pro 24stündige Harnmenge, 3,633 nach* JOLLES, *während dieselbe nach reiner Fleischnahrung von 5,029 bis 8,027 pro 24stündige Harnmenge und von 11,75 — 16,345 nach* JOLLES *schwankte.* Den übrigen 3 Bestimmungen nach Brotnahrung kann ich nicht den gleichen Wert beimessen, da der Hund das Brot nicht alles nehmen wollte, Durchfall bekam und entschieden in seinem Allgemeinbefinden gestört war. Die relativ hohen Jodzahlen dieser 3 Beobachtungen erkläre ich mir dadurch, dass der Hund bei der ungenügenden Nahrungsaufnahme von den stickstoffhaltigen Substanzen

seines eigenen Körpers zehren und daher auch Jod absorbierende Stoffe ausscheiden musste. Das anschaulichste Resultat giebt in der letzten Tabelle entschieden die Jodzahl pro 24stündige Harnmenge, sie zeigt, dass *wie bei mir so auch beim Hund Fleischentziehung die Jodzahl stark erniedrigt.*

9. DIE JODZAHL VERSCHIEDENER ANDERER TIERHARNE.

Von andern Fleisch fressenden Tieren untersuchte ich noch einen *Katzenharn*. Die Jodzahl desselben pro Liter betrug 5,969, pro 24stündige Harnmenge (90 c.c.) 0,537, die Jodzahl nach JOLLES 6,406.

Mit dem Harn von Pflanzenfressern erhielt ich folgende Resultate :

Die Jodzahl des *Pferdeharns* betrug pro Liter 2,667, die Jodzahl nach JOLLES 3,8.

Die Jodzahl des *Kuhharns* betrug pro Liter 4,318, die Jodzahl nach JOLLES 7,412.

Die Jodzahl des *Kaninchenharns* betrug pro Liter 3,556, die Jodzahl nach JOLLES 11,739.

Die 24stündige Harnmenge liess sich bei diesen Harnen nicht gut feststellen.

Dass auch die Jodzahl der Pflanzenfresser relativ hoch ist, braucht uns nicht zu wundern, da auch der Harn der Herbivoren stets Harnsäure enthält.

II. — Ueber Jodabspaltung durch den Harn.

1. UNTERSCHIED IN DEM VERHALTEN DER JOD-JODKALIUMLÖSUNG UND DER ALKOHOLISCHEN JODLÖSUNG.

Nachdem ich eine Reihe von Versuchen mit wässriger $^1/_{10}$ Normaljodlösung, die mittelst Jodkalium hergestellt war, ausgeführt hatte, stellte ich daneben aus Gründen, auf welche mich Prof. KOBERT hinwies, eine Anzahl von Versuchen mit jodkaliumfreier alkoholischer $^1/_{10}$ Normaljodlösung an. Der Unterschied war auffallend. Es zeigte sich jedesmal bei der Titrierung, dass von demselben Harn — ich stellte sowohl mit Menschenharn als auch mit Hundeharn Versuche an — bei Zusatz von alkoholischer Jodlösung pro 10 c.c. Harn 1 c.c. mehr absorbiert wurde als bei Zusatz von Jod-Jodkaliumlösung. Dieser Widerspruch war nur durch die Annahme zu erklären, dass *im Harn gewisse Jod abspaltende Stoffe vorhanden sind, die etwas Jod aus dem Jodkalium frei machen*. Durch die Absorption dieses abgespaltenen Jods erklärt es sich dann, dass von der hinzugefügten Jod-Jodkaliumlösung weniger freies Jod absorbiert wird, als von der alkoholischen Jodlösung, wo derartige Abspaltungen nicht eintreten können.



2. Über die Jodabspaltung durch Speichel.

Es gewinnt diese eben genannte Auffassung um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als eine derartige Jodabspaltung beim angesäuerten menschlichen Speichel sicher nachgewiesen ist. Nach einigen Autoren, wie z. B. nach Binz[1], der sich ja mit dem Verhalten des Jods und seiner Verbindungen im Organismus eingehend beschäftigt hat, beruht diese Eigenschaft des Speichels auf dem Vorhandensein von Salzen der salpetrigen Säure. In Hoppe-Seyler's physiologischer Chemie (1877) findet sich ferner folgende hierauf bezügliche Stelle : « Schönbein (Journal f. prakt. Chem. Bd. 86 p. 151) beobachtete zuerst, dass *der gemischte menschliche Speichel meist einen Körper enthält, der auf Jodwasserstoffzusatz wie salpetrigsaures Salz wirkt,* indem solcher Speichel, mit sehr verdünnter Schwefelsäure angesäuert, jodkaliumhaltigen Stärkekleister blau färbt. Nach Schaer (Zeitschr. f. Biologie 1870, Bd. 6 p. 467) soll der Gehalt des Speichels an salpetriger Säure ungefähr im umgekehrten Verhältniss zum Schwefelcyangehalt stehen; ich (H-S) habe mich hiervon nicht überzeugen können. Die Schönbein'sche Reaktion tritt mit menschlichem Speichel fast immer sehr deutlich auf ». Neumeister[2] erwähnt die Schönbein'sche Reaktion mit folgenden Worten : « Giebt man zu Speichel mit Schwefelsäure angesäuerten Jodkalium-Stärkekleister, so entsteht sehr häufig blaue Jodstärke. *Aus dieser Reaktion scheint hervorzugehen, dass im Mundhöhlensekret salpetrige Säure vorhanden ist.* Sie stammt nach Röhmann lediglich aus den mit der pflanzlichen Nahrung in den Körper gelangten Nitraten ».

Ein zweites Reagens erwähnt Röhmann nicht. Peter Gries[3] hat jedoch die Anwesenheit der salpetrigen Säure schon 9 Jahre vor Neumeister im Speichel durch ein zweites, erst von ihm angegebenes sehr scharfes Reagens, nämlich durch das bei 63° schmelzende *Metadiamidobenzol,* sicher nachgewiesen. Wir haben kein Recht, die Angabe eines so achtbaren Forschers wie Peter Gries a priori, ohne vorher Gegenbeweise erbracht zu haben, in Zweifel zu ziehen. Sind sie aber richtig, so ist es nicht unmöglich, dass diese salpetrige Säure auch im Harn sich wiederfindet, gerade so, wie man auch den Rhodangehalt des Harns zumeist aus dem des Speichels herleitet.

(1) Binz : Vorlesungen über Pharmakologie. Zweite Auflage, Berlin 1891.

(2) Neumeister : Physiol. Chemie, p. 154, 1897.

(3) Gries, P. : Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch., 11. Jhrg., p. 625 u. 626, 1878.

3. Versuche über die Jodabspaltung des Harns.

Es galt nun zunächst die für den Speichel festgestellte Eigenschaft, Jod aus seinen Verbindungen frei zu machen, auch für den Harn nachzuweisen. Die zu diesem Zwecke zunächst *mit frisch hergestellter Jodsäurelösung* angestellten Versuche ergaben sämmtlich ein positives Resultat.

Versuche folgender Art wurden angestellt und verschiedentlich wiederholt:

I. — 10 c.c. frisch gelassenen normalen menschlichen Harns wurden mit ca. 2 c.c. gesättigter Jodsäurelösung versetzt; es trat sofort eine intensiv dunkelgelbe Färbung des vorher hellgelben Harns auf.

II. — 10 c.c. normalen menschlichen Harns vom Tage vorher wurden in der eben angegebenen Weise behandelt; es trat ebenfalls eine dunkelgelbe Färbung ein.

III. — Zu beiden Harnportionen wurde gleich darauf etwas Stärkelösung gesetzt. Es trat in diesen Versuchen bei meinem eigenen Harn meist sofort, bei anderen normalen Harnen oft erst nach Hinzufügen einiger Tropfen verdünnter Schwefelsäure Blaufärbung auf.

IV. — Zur Kontrolle fügte ich zu verdünnter Schwefelsäure Jodsäure und Stärke lösung. Eine Blaufärbung entstand nicht.

V. — Zu einer mit Jodsäure versetzten Harnportion wurde erst nach 1/2 Stunde Stärkelösung hinzugefügt. Eine Blaufärbung trat daraufhin nicht ein. Ich komme an die Erklärung später.

VI. — Zwei Reagenzgläser wurden zur Hälfte mit Harn gefüllt. Die eine Portion wurde längere Zeit gekocht, die andere nicht. Nach Zusatz von Jodsäure und Stärkelösung trat bei beiden Proben sofort Blaufärbung ein. Der gekochte Harn war natürlich vorher wieder abgekühlt.

VII. — Mit Schwefelsäure angesäuerter Harn wurde gekocht und, nachdem er wieder abgekühlt, mit Jodsäure und Stärke versetzt. Sofort trat intensive Blaufärbung ein.

VIII. — Versuche mit Hunde-, Katzen- und Pferdeharn gaben dieselben Reaktionen.

IX. — Bei Kuh- und Kaninchenharn trat nach Zusatz von Jodsäure und Stärke keine Blaufärbung ein.

X. — Eine Portion Menschenharn wurde mit Bleizucker gefällt. Die Jod abspaltende Substanz, durch die übliche Reaktion nachgewiesen, ging ins Filtrat über. Bei Ausfällung des Bleies aus diesem Filtrat mit Schwefelsäure ging die Substanz abermals ins Filtrat über. Nach Zusatz von Bleiessig zum Harn und Filtration der Lösung war dagegen die Substanz im Filtrat nicht mehr nachzuweisen. Bei einer Portion Hundeharn war das Verhalten ein analoges.

Diesen Versuchen mit Jodsäure schlossen sich analoge *Versuche mit Jodkalium* an. Dieselben fielen sämmtlich bei meinem eigenen Harn positiv aus. Ebenso trat bei den meisten anderen normalen und pathologischen Menschenharnen nach Jodkalium- und Stärkezusatz bei vorsichtigem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure Blaufärbung ein; nur in einzelnen



Fällen, die mit Jodsäure die Reaktion gegeben hatten, blieb dieselbe mit Jodkalium aus. Versuche mit Hunde-, Katzen- und Pferdeharn ergaben ein positives Resultat. Interessant war es ferner, dass Kaninchen- und Kuhharn, die auf Jodsäure nicht reagiert hatten, mit Jodkalium und Stärke eine prachtvolle Blaufärbung gaben.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich also zweifellos, dass in der That *der menschliche und tierische Harn Jod abspaltende Kraft besitzt, und dass die betreffenden Substanzen durch einfaches Kochen sowie durch Kochen mit Ansäuern nicht zerstört werden.*

Ob die Wirkung, welche der Harn auf Jodsäure ausübt, eine primär reduzierende oder primär Jod abspaltende ist, lässt sich aus meinen Versuchen mit Jodsäure an Menschen-, Hunde-, Katzen- und Pferdeharn nicht ersehen, da auch im ersten Falle, d. h. wenn der Harn nur reduzierend wirken würde, sekundär doch eine Jodabspaltung zu stande kommt und zwar nach folgender Formel :

$$5\,HJ + HJO_3 = 3\,H_2O + 3\,J_2.$$

Ich verweise betreffs dieser Formel auf HARTMANN(1) und auf DRESER(2). Meine Versuche an Kuh- und Kaninchenharn sprechen nicht für Reduktion, sondern für primäre Abspaltung von J aus JH resp. JK.

Nach Abschluss dieser Versuche kam mir bei meiner allmählichen Durchsicht der Litteratur eine wichtige Arbeit von BINZ(3) über Jodsäure im Original in die Hände, auf die ich an dieser Stelle noch kurz eingehen muss. Der im Körper nach Aufnahme eines jodsauren Salzes vor sich gehende Prozess wird von genanntem Autor durch folgende Formeln erklärt :

1. $NaJO_3$ + reduzierendes Gewebe giebt NaJ.
2. $2\,NaJ + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,JH.$
3. $2\,NaJO_3 + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + 2\,HJO_3.$
4. $5\,JH + HJO_3 = 3\,H_2O + 6\,J.$

Auch die oben erwähnte Thatsache, dass der Harn nach Zusetzen von Jodsäure einen dunkleren Farbenton annimmt, ist schon von BINZ durch Hinzufügen von jodsaurem Natron zu frischem, schwach saurem Harn konstatiert worden. Nach BINZ beruht das Auftreten der dunkleren Färbung nicht auf frei werdendem Jod, sondern auf gelinder Oxydation

(1) HARTMANN : Lehrbuch d. physikal. u. theor. Chemie, p. 587, 1885.

(2) DRESER : Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34, p. 205, 1894.

(3) BINZ, C. : *Ueber Jodoform und über Jodsäure.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 8, p. 326 u. 327, 1878.



der Farbstoffe, während *ich* im Hinblick auf die sofort eintretende Bläuung bei Stärkezusatz gerade das erstere annehmen muss. Ob nebenbei der Farbstoff oxydiert wird, habe ich nicht untersucht.

BINZ sagt : « Er (der dunklere Farbenton) rührt nicht von frei werdendem Jod her, wie dies auch nicht zu erwarten ist und sich leicht erweisen lässt, sondern beruht offenbar auf gelinder Oxydation der Farbstoffe durch die in Berührung mit der Säure frei werdende HJO_3 ». Wodurch BINZ den Beweis für die im eben zitierten Satze aufgestellte Behauptung erbracht hat, konnte ich allerdings aus der betreffenden Arbeit nicht ersehen.

4. WELCHE SUBSTANZEN BEWIRKEN DIE JODABSPALTUNG IM HARN?

Im Hinblick auf die Untersuchungen der oben genannten Autoren lag es nahe, anzunehmen, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Harns sei. Meine Aufmerksamkeit wandte sich daher zunächst diesem Körper zu. Über das Vorkommen der salpetrigen Säuren im Harn wird in LADENBURG's Handwörterbuch der Chemie, Bd. IV, p. 595, Folgendes gesagt : « Wenn der Harn einige Zeit gestanden hat, giebt er direkt Reaktion auf salpetrige Säure, *jedoch rührt der Gehalt an Nitriten ohne Zweifel nur von dem an Nitraten her, die durch Reduktion in Nitrite übergehen, denn frischer Harn enthält* nur *Nitrate* ». Nach RÖHMANN (1) enthält der Harn « Spuren von Salpetersäure ». Nach WEYL (2) fehlen die salpetersauren Salze, welche im menschlichen Harn konstant vorkommen, im Hundeharn gänzlich.

Vorstehende Angaben konnte ich durch die oben erwähnte von PETER GRIES angegebene Reaktion mit Metadiamidobenzol sämmtlich bestätigen. Bei Menschenharn, der am Tage vorher gelassen war, fiel die Reaktion positiv, bei frischem Menschenharn dagegen und auch bei vom Tage vorher stammendem Hundeharn negativ aus. Wir müssen also annehmen, dass *die Nitrite des menschlichen Speichels vor ihrer Ausscheidung durch den Harn im Organismus zu Nitraten oxydiert werden*. Damit soll keineswegs gesagt sein, dass nicht auch umgekehrt im Organismus Nitrat zu Nitrit z. B. unter Einwirkung der reduzierenden Bakterien des Nasenschleims, des Dünndarms und des Dickdarms reduziert werden könnte. Was in dieser Beziehung Tiere anlangt, so verweise ich auf die schon mehrfach beobachtete Vergiftung von Kühen, welche Chilisalpeter gefressen

(1) RÖHMANN : Zeitschr. f. physiol. Chem., V, 94, 1881.
(2) WEYL : VIRCHOW's Archiv, 96, p. 462, 1884.

oder gesoffen hatten(1). Was den Menschen anlangt, so warnt Prof. KOBERT(2) ausdrücklich davor, zu arzneilichen Salpeterlösungen Honig als Korrigens zu setzen, da dieser die Reduktion sehr begünstigen würde.

Da nun aber die beim Menschenharn festgestellte Differenz im Verhalten zur Jod-Jodkaliumlösung und zur alkoholischen Jodlösung auch für den Hundeharn erwiesen ist, da ferner auch frischer Menschenharn Jod abspaltende Wirkung hat, und da endlich diese Wirkung durch Kochen nicht zerstört wird, *so kann zweifellos die Jod abspaltende Kraft des normalen frischen Harns nicht auf der Anwesenheit von salpetriger Säure beruhen.*

Auch die Hypothese, dass die salpetrige Säure die Jod abspaltende Substanz des Speichels sei, erschien nach diesen Überlegungen nunmehr weniger überzeugend, da doch von vornherein mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen war, dass die Jodabspaltung sowohl im Harn als auch im Speichel durch dieselbe Substanz hervorgerufen werde. Ich verweise betreffs dieser interessanten Frage auf eine in Vorbereitung begriffene Publikation des Herrn Dr MUCK. Hier muss zum Verständnis meiner weiteren Versuche nur kurz die von Herrn Dr MUCK der Vergessenheit entrissene Thatsache erwähnt werden, dass *dem Rhodan Jod abspaltende Kraft innewohnt.* Da nun Rhodan im Harn vorkommt, so schien die Vermutung, dass es dort die Jodabspaltung verursache, nicht unberechtigt. In Anbetracht der wichtigen Rolle, die, wie wir sehen werden, in der That das Rhodan bei der Jodabspaltung des Harns spielt, sei es mir gestattet, über das Vorkommen des Rhodans im Speichel und im Harn hier einen kurzen Überblick zu geben.

5. VORKOMMEN DES RHODANS IM SPEICHEL UND IM HARN.

Rhodankalium findet sich nach HALLIBURTON(3) in der Regel, aber nicht immer, im menschlichen Speichel. Im Hundespeichel kommt es nach HOPPE-SEYLER's(4) Angaben nicht vor. Nach BUNGE(5) und GSCHEIDLEN(6) dagegen enthält der Hundespeichel jedoch immer Rhodan. Das konstante Vorkommen des Rhodans im Harn des Menschen, Hundes, Pferdes,

(1) ADOLF BARTH : *Toxikologische Untersuchungen über Chilisalpeter.* Dessau, 1879.

(2) KOBERT, R. : Lehrbuch der Intoxikationen, p. 495.

(3) HALLIBURTON, W. D. : Lehrbuch der chem. Physiol. und Pathol., 1892. Deutsche Uebersetzung von KAISER : Kap. 29, p. 186.

(4) HOPPE-SEYLER : Physiol. Chem., p. 186.

(5) BUNGE : Lehrbuch der physiol. Chemie. IV. Auflage 1898, p. 358.

(6) GSCHEIDLEN, R. : *Ueber das konstante Vorkommen einer Schwefelcyanverbindung im Harn der Säugetiere.* PFLÜGER's Arch., Bd. 14, p. 401, 1876.



Rindes, Kaninchens und der Katze wurde zuerst von GSCHEIDLEN nachgewiesen durch die Reaktion mit Eisenchloridlösung unter Beobachtung aller hierbei notwendigen Vorsichtsmassregeln, die eine Verwechslung mit Essigsäure ausschlossen. Auch das Vermögen des Harns, mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff zu entwickeln, schreibt er der Anwesenheit des Schwefelcyans zu; doch haben neuere Untersuchungen gelehrt, dass diese Eigenschaft des Harns auch auf dem Gehalt desselben an anderem sogen. nicht oxydiertem Schwefel, der auch neutraler Schwefel genannt wird, beruhen kann. Die Ausscheidung des Rhodans soll beim Menschen am reichlichsten im Nachmittagsharn stattfinden, bei Rauchern soll sie ferner ungleich grösser sein als bei Nichtrauchern. Letzteres bestätigt auch KRÜGER(1), und zwar weist nach diesem Autor der Harn von Rauchern 2—3 Mal mehr Rhodan als der von Nichtrauchern auf. Das Rhodan des Harns stammt nach GSCHEIDLEN aus dem Speichel und den Speicheldrüsen. Durch neuere in kunstvollster Weise angeordnete Versuche von NENCKI(2) an von PAWLOW operierten Hunden ist jedoch nachgewiesen worden, dass auch nach Ausschaltung des gesammten Speichels aus dem Verdauungstraktus im Magensaft sowohl als im Harn immer noch ein wenig Rhodan vorhanden ist. Dass somit das Rhodan des Harns durchaus nicht nur aus dem Speichel zu stammen braucht, wird ausserdem durch eine kürzlich gemachte *Beobachtung Prof.* KOBERT's *bestätigt, der in dem Harn eines Menschen, dessen Speichel dauernd kein Rhodan enthielt, mit Sicherheit Rhodan nachweisen konnte.* GSCHEIDLEN ist also durch die beiden eben genannten Autoren widerlegt.

LANG(3) beobachtete, dass in den tierischen Organismus eingeführte Nitrile mit Einschluss der Blausäure die Ausscheidung von Rhodanverbindungen im Harn nach sich ziehen. Eingeben von Blausäure zu therapeutischen Zwecken (Aq. Amygd. amar., Aq. Laurocerasi) sowie Genuss von Kirschliqueur muss also die Rhodanmenge des Harns steigern.

Nach RAULIN produziert der gemeine Schimmelpilz, Aspergillus niger, Rhodanwasserstoffsäure und wird schliesslich durch diese in seiner Entwicklung gehemmt. Da dieser Schimmelpilz sehr häufig ist und wohl gelegentlich auch auf verdorbener Nahrung (verschimmeltem Brote) sich

(1) KRÜGER, FRIEDR.: *Ueber den Schwefelcyansäuregehalt des Speichels beim Menschen.* Zeitschr. f. Biologie, Bd. 34, p. 6—24, 1898.

(2) NENCKI, M. v.: Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 28, 1318 bis 1320, 1895.

(3) LANG, S.: *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, p. 248.

findet, kann ein Ansteigen des Rhodangehalts des Harns dadurch zu stande kommen, denn der Pilz stirbt im Magendarmkanal nicht ab, sondern entwickelt sich lebhaft und dürfte daher dabei auch reichlich Rhodan bilden.

Ein Liter Harn enthält nach BUNGE 0,02, nach GSCHEIDLEN 0,022, nach MUNK sogar 0,08 Rhodan.

6. Reaktionen zum Nachweis und zur Bestimmung des Rhodans.

Zum Nachweis des Rhodans sind ausser der allgemein bekannten Eisenchloridreaktion noch verschiedene andere Methoden angegeben worden.

BÖTTGER(1) wies Rhodan im Speichel *mit Guajaktinktur und verdünnter Kupfersulfatlösung* (1 : 2000) nach. Auf Zusatz beider Reagentien trat augenblicklich eine starke *Blaufärbung* auf.

COLASANTI(2) empfahl folgendes Verfahren zum Nachweis des Rhodans im Speichel. Der Speichel wird mit Alkohol gefällt, filtriert, das Filtrat im Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit einigen Tropfen *Kupfervitriollösung* versetzt. Bei Anwesenheit von Rhodanverbindungen nimmt die Probe eine *smaragdgrüne Farbe* an.

Ferner giebt nach COLASANTI(3) eine mit Natriumkarbonat *alkalisch gemachte sehr verdünnte Goldchloridlösung* (1 : 1000) eine scharfe Reaktion auf Sulfocyansäure durch Auftreten einer schönen *violetten Färbung.*

ALT(4) hat ein Verfahren zur Bestimmung der Rhodanverbindungen angegeben, das auf der Zersetzung der Rhodanwasserstoffsäure in Blau- und Schwefelsäure bei *Behandlung mit Oxydationsmitteln* beruht. Die Schwefelsäure lässt sich alsdann in der üblichen Weise bestimmen.

MUNK(5) bestimmte den Schwefelcyangehalt des Speichels durch eine *gewichtsanalytische Methode,* indem er den Speichel mit Silbersalpeter und Salpetersäure ausfällte, den gewaschenen Niederschlag sammt Filter im Luftbade bei 100° trocknete und ihn im Silbertiegel mit reiner Soda- und Salpetersäure schmolz. Die in Wasser aufgenommene Schmelze fällte er mit $BaCl_2$ und HCl und wog das Bariumsulfat, aus dem er den Schwefel resp. das Sulfocyannatrium berechnete.

---

(1) BÖTTGER, R. : Arch. d. Pharm., Bd. 198, p. 59, 1872.

(2) COLASANTI, G. : *Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere.* 2. Heft, 14. (Separat-Abdruck).

(3) COLASANTI, G. : *Ulteriore reazione dell'acido solfocianico.* Bull. della r. accad. med. di Roma, Anno XV, fascicolo VI, 1888—89.

(4) ALT : Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. zu Berlin, 22, 3258.

(5) MUNK, J. : *Schwefelcyanbestimmung im Speichel.* VIRCHOW's Archiv, 69, 350, 1877.



Zum qualitativen Schwefelcyannachweis im Harn fällte MUNK(1) Harn mit *saurer Silberlösung,* zerlegte den Niederschlag mit H_2S und filtrierte. Blieb in diesem Filtrat die Reaktion mit Eisenchlorid aus, so destillierte er mit H_2SO_4, worauf er im Destillate stets Blausäure nachweisen konnte.

Die quantitative Bestimmung des Schwefelcyans des Harns führte er in analoger Weise beim Speichel aus.

Meine Vermutung, dass die Jodsäurereaktion auf Rhodan, deren ich mich bediente, neu sei, die noch dadurch bestätigt wurde, dass ich selbst bei BEILSTEIN und bei COLASANTI nichts darüber erwähnt fand, bestätigte sich nicht. Dieselbe ist nämlich bereits von SOLERA(2) für den Speichel genau beschrieben worden, scheint aber nicht weiter bekannt geworden zu sein. Als Reaktion zum Nachweis des Rhodans im Harn ist sie allerdings, soweit mir bekannt, nirgends angegeben. SOLERA fand, dass filtrierter oder nicht filtrierter, seit längerer Zeit oder eben erst abgesonderter, menschlicher gemischter Parotiden- oder Submaxillarisspeichel die Jodsäure reduziert. Der Speichel färbte sich bei Zusatz von Jodsäure gelblich durch Entstehen von freiem Jod; dasselbe konnte durch Stärkekleister unzweideutig nachgewiesen werden. Die Reaktion beruht nach SOLERA auf dem Rhodankalium des Speichels und ist ganz ausserordentlich empfindlich. Alle anderen Salze des Speichels geben diese Reaktion ebensowenig, wie die organischen Bestandteile desselben sie geben, nämlich das Ptyalin und der Schleim.

7. VERSUCHE ÜBER DIE JODABSPALTUNG, VORGENOMMEN AN REINEN SUBSTANZEN.

Eine wässrige *Rhodankaliumlösung* von einer dem Harnrhodan (nach BUNGE) entsprechenden Concentration ergab sowohl eine äusserst scharfe Eisenchloridreaktion, als auch das Auftreten einer intensiven Blaufärbung nach Jodsäure- und Stärkezusatz. Eine weitere Bestätigung, dass es sich bei der Jodabspaltung um Rhodan handelt, erhielt ich dadurch, dass sich eine Rhodanlösung, mit der ich das in dem oben erwähnten Versuch X beschriebene Verfahren der Fällung mit Blei vornahm, genau wie der Harn verhielt. Es zeigte sich nämlich, dass eine Rhodanlösung von neutralem Blei nicht gefällt wird, während durch Bleiessig selbst ohne Zusatz von NH_3 eine Fällung eintritt. Allerdings geht bei einem Harn, der durch Fütterung des Tieres mit Rhodan diese Substanz im Überschuss

(1) MUNK, J.: *Vorkommen von Sulfocyansäure im Harn.* VIRCHOW's Arch., 69, p. 354, 1877.

(2) SOLERA, L.: *Di una particulare reazione della saliva.* Rendiconti del R. Instituto Lombardo, Serie II, 10 fasc. XII, 371, 1877.



enthält, das Rhodan z. T. auch ins Filtrat des Bleiessigniederschlages über.

Der *Harnstoff*, das *Kreatinin* und die *Hippursäure* besitzen kein Jodabspaltungsvermögen.

Die Wirkung der *Harnsäure* untersuchte ich zunächst mit einer Harnstoff-Harnsäurelösung von der oben angegebenen Concentration. Auch diese Lösung machte aus der hinzugefügten Jodsäure Jod frei. Doch trat die Blaufärbung weniger intensiv und langsamer als bei der Rhodanlösung auf, eine Erscheinung, die jedenfalls auf der unvollkommenen Löslichkeit der Harnsäure in Harnstoff beruhte, denn in späteren Versuchen, wo ich mit in Piperazin gut gelöster und nachher neutralisierter Harnsäure experimentierte, fand wie beim Rhodan eine sofortige tiefblaue Färbung statt.

Bei späteren Versuchen nahm ich statt Jodsäure das schwerer zersetzliche Jodkalium und beobachtete auch hier sowohl bei der Rhodan- wie bei der Harnsäurelösung das Auftreten von Blaufärbung nach Stärkezusatz.

Diese Versuche lehren also, dass die Jod abspaltende Kraft des Harns ebenso wie bei der Jodabsorption auf dem Vorhandensein des Rhodans und der Harnsäure beruht.

Als ich schon mit dem Niederschreiben dieser Arbeit beschäftigt war, erschien ein Aufsatz von JOLLES (1), der über die Einwirkung von Jodlösung auf die Harnsäure handelt. JOLLES erklärt hierin die von KREIDL (2) konstatierte und auf ein eigentümliches Verhalten des Harnsäuremoleküls zurückgeführte Erscheinung, dass bei kürzerer Einwirkung der Jod-Jodkaliumlösung auf das Molekül Harnsäure mehr Jod verbraucht wird als bei längerer Einwirkung, auf eine Weise, die dem von mir oben über das Verhalten der Jod- Jodkaliumlösung zum Harn Gesagten genau entspricht. In der erwähnten Arbeit heisst es : « Beim Einfliessen der Jodlösung in die Harnsäurelösung wird eine gewisse Menge Jod verbraucht, die man durch sofortige Titration des Überschusses bestimmen kann. Lässt man die Flüssigkeit hingegen länger stehen, so scheidet sich in Folge der Wechselwirkung des harnsauren Alkalis und des Jodkaliums Jod aus. Da dieses Jod ebenfalls zurücktitriert werden muss, also mehr Natriumthiosulfat erforderlich ist, so ergiebt sich ein scheinbarer

(1) JOLLES, A. : *Ueber die Einwirkung von Jodlösung und alkalischer Permanganatlösung auf Harnsäure.* HOPPE-SEYLER's Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. XXIX, Heft 2, p. 193, 1900.

(2) KREIDL : Monatshefte für Chemie, Bd. 14, p. 109, 1893.



Minderverbrauch an Jod. » Bei Versuchen, die JOLLES mit alkoholischer HÜBL'scher Jodlösung anstellte, nahm denn auch, entgegen dem von KREIDL mit Jod-Jodkaliumlösung beobachteten Verhalten, der Jodverbrauch mit der Dauer der Einwirkung zu, « weil — wie JOLLES bemerkt — eben in Folge der Abwesenheit des Jodkaliums die bereits erwähnten sekundären Prozesse nicht eintreten konnten ».

8. WIE VERLÄUFT DER PROZESS DER JODABSPALTUNG IM HARN?

Nach Zusatz von Jodsäure und Stärke zum Harn trat in den meisten Fällen, bald schnell, bald langsam, eine Blaufärbung ein, die anfangs nur schwach, allmählich sich bis zu einem intensiv dunkelblauen, oft sogar schwarz erscheinenden Farbenton steigerte. Auf der Höhe angekommen, nahm dieselbe jedoch zuweilen schon nach kurzer, oft auch erst nach längerer Zeit wieder ab, so dass der Harn schliesslich wieder seine natürliche Farbe annahm. Anfangs schien mir das Wiedereintreten der Entfärbung durch die Annahme, dass das in Freiheit gesetzte Jod allmählich durch die absorptionsfähigen Stoffe des Harns wieder absorbiert würde, eine genügende Erklärung zu finden. Entschieden gegen diese Annahme sprach aber ein später angestellter Versuch mit Salpetersäure. Die oben erwähnte Beobachtung MAUVEZIN's (1), dass Salpetersäure die durch Einwirkung des Harns verschwundene Jodfärbung wieder hervorbringe, konnte ich zunächst bei sofortigem Zusatz von Salpetersäure als auch bei nach Verlauf von 24 Stunden erfolgtem Salpetersäurezusatz bestätigen. Ganz anders aber war das Verhalten der Salpetersäure zur Jodabspaltung. Setzte ich nämlich zu einem mit Jodsäure- und Stärkelösung versetzten Harn, der nach Auftreten der Blaufärbung bereits wieder entfärbt war, Salpetersäure selbst in grosser Menge hinzu, so erhielt ich niemals wieder Blaufärbung. Dieser Versuch beweist, dass die *sekundäre Entfärbung nicht auf derselben Art von Absorption wie die primäre beruhen kann.* Wie aber der Prozess zu denken sei, bleibt mir vorderhand dunkel.

Setzte man zu dem vorher blau gewesenen, nunmehr wieder entfärbten Harn etwas Natriumthiosulfat hinzu, so trat augenblicklich wieder Blaufärbung auf. Dieselbe beruhte jedoch offenbar nur auf dem Vorhandensein von unzersetzt gebliebener Jodsäure, aus der durch das Thiosulfat Jod abgespalten wurde. Fügte ich nämlich nur eine minimale Menge Jodsäure zum Harn, so dass beim Zusetzen von Thiosulfat keine freie Jodsäure

(1) MAUVEZIN, C. : *De la teinture d'iode comme un moyen de diagnostic des urines glycosuriques.* L'Union médic., N° 43, 1863.



vorhanden war, so trat nicht nur keine Blaufärbung ein, sondern der Harn wurde sogar in gewissem Grade entfärbt. Setzte man nun hierauf Salpetersäure hinzu, so trat im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen wieder Blaufärbung ein.

9. Methodik.

Die Grösse der Jodabspaltung des Harns in derselben Weise wie die der Jodabsorption durch Titrieren mit Natriumthiosulfat festzustellen war unmöglich, da Thiosulfat schon an sich mit Jodsäure und Stärke Blaufärbung giebt. Um doch aber auch über die Grösse der Jodabspaltung eine ungefähre Vorstellung zu bekommen, bediente ich mich eines kolorimetrischen Verfahrens, indem ich folgende Anordnung traf : Ich stellte mir eine Lösung von Harnsäure und Rhodankalium her, entsprechend den Mengenverhältnissen, in denen diese Substanzen nach den obigen Angaben im Harn vorkommen. Zu ca 30 c.c. dieser Lösung fügte ich 2 c.c. gesättigte Jodsäurelösung und eben so viel Stärkelösung. Die Stärkelösung war in der Weise hergestellt, dass auf 1 Liter Wasser 4 g Stärke und 20 g Chlorzink kamen. Die hierauf eintretende Blaufärbung konnte ich nun als Ausdruck der Jodabspaltungsgrösse eines normalen Harns ansehen. In analoger Weise stellte ich mir weiter Lösungen her, welche die Hälfte und ein Viertel der vorher angegebenen Rhodan- und Harnsäuremengen enthielten. Eine doppelt so starke Lösung anzufertigen, war nicht ratsam, da die Lösung ganz undurchsichtig und schwarz und in Folge dessen zum Vergleich nicht brauchbar geworden wäre.

Beim Vergleich der Kontrolllösungen mit Harn stellte sich bald als grosser Übelstand die Verschiedenheit der zu vergleichenden Farbentöne heraus. Während die Kontrolllösungen nämlich eine schöne reine Blaufärbung zeigten, waren dem Blau des Harns bald grünliche, bald violette Farbentöne beigemischt, die einen exakten Vergleich störten. Zur Beseitigung dieses Hindernisses waren zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder ich musste den Harn entfärben oder den Kontrolllösungen die Farbe des Harns verleihen. Zunächst versuchte ich das erstere durch Erwärmen und Umschütteln des Harns mit Tierkohle und nachfolgendem Filtrieren. In einigen Fällen erhielt ich nun auch mit dem entfärbten Harn eine sehr schöne Blaufärbung, in anderen Fällen dagegen trat überhaupt keine Färbung auf bei Harnen, die vor der Entfärbung eine prompte Reaktion gegeben hatten. Es mussten also die Jod abspaltenden Substanzen durch die Kohle zurückgehalten sein.

Mehr Glück hatte ich mit dem zweiten möglichen Verfahren, der

Gelbfärbung der farblosen Harnsäure-Rhodanlösung. Natürlich musste ich zu diesem Zweck einen Farbstoff benutzen, der den Jodabsorptions- und Jodabspaltungsprozess in keiner Weise beeinflusste. Als einen solchen Farbstoff fand ich das Bismarckbraun sehr geeignet. Ein Tropfen der gewöhnlich zum Färben mikroskopischer Präparate benutzten Lösung zu etwa 30 c.c. Wasser gesetzt, verlieh demselben eine vom Harn nicht zu unterscheidende gelbe Farbe, ohne auf Jodabsorption und Jodabspaltung den geringsten Einfluss zu haben.

Durch die so modifizierte Versuchsanordnung, die Harn und Kontroll-lösung denselben Farbenton gab, erzielte ich nun verwertbare Resultate. Natürlich können derartige Bestimmungen keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, immerhin aber gaben sie eine leidliche Vorstellung über die Grösse der Jodabspaltung im Harn.

Die am normalen Harn angestellten und häufig wiederholten Versuche ergaben, dass in einzelnen Fällen die Blaufärbung des Harns genau der der Normal-Kontrolllösung entsprach. In der Mehrzahl der Fälle aber war die Farbe des Harns 2—4 mal dunkler als die der Kontrolllösung. Einen auffallend dunklen Farbenton gab der oben erwähnte leukämische Harn. Ferner nahmen die diabetischen Harne oft eine tiefblaue Färbung an, ohne aber gegenüber den normalen Harnen einen auffallenden Unterschied zu zeigen. Auch die übrigen pathologischen Harne boten keine Besonderheiten.

Eine Angabe über die Jod abspaltende Kraft der Harnsäure und des Rhodans für sich allein liess die eben beschriebene Methode natürlich nicht zu. Ich suchte daher beide Substanzen zu trennen nach einem von LANG (1) angegebenen Verfahren, vermittelst dessen er nach Einnahme von Acetonitril Rhodan im Harn nachwies. LANG sagt : « Die fragliche Verbindung liess sich dem angesäuerten Harn durch Äther vollständig entziehen und war in demselben durch die Eisenchloridreaktion nachweisbar. Die Rotfärbung konnte durch Weinsäure und Sublimat zum Verschwinden gebracht werden und trat nach Zusatz von Salzsäure wieder auf. Aus dem Äther ging der Körper leicht in ammoniakalisches Wasser über, das so wie der Ätherextrakt die COLASANTI'sche Probe (smaragdgrüne Färbung nach Zusatz verdünnter Kupfersulfatlösung) gab, und auf Zusatz von Reduktionsmitteln schied sich aus der mit Kupfersulfat versetzten Lösung ein weisser Niederschlag, Kupferrhodanür, ab. Der Körper war

(1) LANG, S. : *Ueber die Umwandlung des Acetonitrils im Tierkörper.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, p. 248, 1894.



ferner durch Silbersalze vollständig, durch Bleisalze zum grössten Teil fällbar. Das auf die unten näher beschriebene Weise erhaltene Silbersalz, unter Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt, lieferte eine Flüssigkeit, die, der Destillation unterworfen, im Destillate die Reaktionen der Thiocyansäure und ihres Zersetzungsproduktes, der Blausäure, gab. Mit Sicherheit wurde die Natur des fraglichen Körpers als eine Rhodanverbindung durch die Analyse der Salze und die Reindarstellung als Rhodanammonium erwiesen. »

Dieser Angabe folgend säuerte ich den Harn mit einigen Tropfen Schwefelsäure an und schüttelte ihn mit Äther aus. Alsdann wurde dieser Äther mit ammoniakalischem Wasser geschüttelt. Das Rhodan sollte also auf diese Weise in das ammoniakalische Wasser übergehen, während die Harnsäure im Harn verblieb. Beide Teile hätten nun auf Jodsäure- und Stärkezusatz Blaufärbung geben müssen. Bei Versuchen mit normalem Harn zeigte sich jedoch, dass nur der Harn sich blau färbte, während das ammoniakalische Wasser, mit Jodsäure und Stärke versetzt, farblos blieb.

Von der Vorstellung ausgehend, dass vielleicht zu wenig Rhodan im Harn gewesen sei, nahm ich daher 5 c.c. Aqua Amygdalarum amararum zu mir und stellte mit dem an diesem Tage gelassenen Harn dieselben Versuche an. Da auch dieser Versuch, das jetzt doch vermehrte Rhodan aus dem Äther in ammoniakalisches Wasser überzuführen, absolut negativ ausfiel, so gab ich die Hoffnung, auf diese Weise Rhodan und Harnsäure zu trennen, auf.

Als besondere Eigentümlichkeit des nach Einnehmen von Bittermandelwasser ausgeschiedenen Harns fiel mir übrigens auf, dass derselbe nach Jodsäurestärke- und Schwefelsäurezusatz sich zwar sofort tief blau färbte, dass jedoch schon nach wenigen Sekunden die Blaufärbung wieder gänzlich verschwand, so dass der Harn seine normale Farbe wieder annahm. Ein nach einigen Tagen wiederholter zweiter Versuch bestätigte mir diese Eigentümlichkeit des Harns nach Genuss von Bittermandelwasser. Offenbar beruht dieses Verschwinden der Blaufärbung darauf, dass — wie dies auch schon KOBERT(1) angegeben hat — Spuren von Blausäure unumgewandelt im Harn enthalten sind und das frei gemachte Jod in Cyanjodid umwandeln, welches Stärke nicht bläut.

Versuche, das Rhodan durch Destillation aus dem angesäuerten Harn abzuscheiden und dasselbe im Destillat nachzuweisen, verliefen resultatlos.

Ein weiterer Versuch, die Harnsäure vom Rhodan zu trennen, wurde

(1) KOBERT, R.: *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure.* p. 51. 1893.



in folgender Weise angestellt : 200 c.c. Harn wurden etwa auf 1/3 des Volumens eingedampft und nach dem Erkalten Kalkmilch im Überschuss hinzugesetzt, um die Phosphate, die Harnsäure etc. zu fällen. Alsdann wurde filtriert und das Filtrat mit Oxalsäure nicht ganz vollständig angesäuert, wobei die Hauptmenge des Kalkes als oxalsaurer Kalk ausfiel. Nach nochmaligem Filtrieren stellte ich nun die Reaktionen auf Rhodan sowohl mit Eisenchlorid als auch mit Jodsäure und Stärke an. Von dreien auf diese Weise angestellten Versuchen trat im ersten und dritten, wo ich irrtümlich Oxalsäure im Überschuss zugesetzt hatte, keine der beiden Reaktionen ein, während beim zweiten Versuch sowohl die Eisenchloridreaktion als auch die Jodsäurestärkereaktion positiv ausfiel. Der negative Ausfall der Eisenchloridreaktion im ersten und dritten Falle erklärte sich sofort beim Hinzufügen von Oxalsäure zu einer mit Eisenchlorid versetzten Rhodanlösung. Es zeigte sich nämlich, dass *Oxalsäure den bei der Eisenchloridreaktion entstehenden roten Farbenton vollkommen zerstört.* Dass das Rhodan jedoch vorhanden war, zeigte der positive Ausfall der Jodsäurestärkereaktion, die nur auf der Anwesenheit von Rhodan beruhen konnte, da die Harnsäure, die einzige Substanz des Harns, die nach meinen Untersuchungen diese Reaktion ebenfalls giebt, durch die Fällung beseitigt war. Das Fehlen der Blaufärbung in den andern beiden Versuchen erkläre ich mir damit, dass durch die massenhafte Fällung mit Kalkmilch auch das Rhodan zerstört oder mit niedergerissen wurde. Aus diesem Grunde verfolgte ich auch dies Verfahren nicht weiter, sondern wandte mich einer andern Methode zu.

Ich benutzte nämlich das im ersten Teil dieser Arbeit bereits erwähnte HOPKINS'sche Verfahren, die Harnsäure durch Salmiak aus dem Harn auszufällen und so Rhodan und Harnsäure zu trennen, auch zur Feststellung der Jod abspaltenden Kraft jeder der beiden Substanzen im Harn. Die auf das Volumen des verarbeiteten Harns zurückgebrachte Harnsäurelösung zeigte stets auf Zusatz von Jodsäurestärke und einigen Tropfen Schwefelsäure eine dunkelblaue Färbung, die in der Regel der oben beschriebenen Normal-Kontrolllösung entsprach. Mit dem von der Harnsäure befreiten Harn dagegen, der das Rhodan enthalten musste, konnte ich kein einziges Mal einen positiven Ausfall der Reaktion erreichen. Auch durch dieses Verfahren wurde also offenbar das Rhodan vernichtet oder unnachweisbar.

Es war mir demnach bisher trotz der verschiedensten Versuche mit keiner der erwähnten Methoden möglich, das gewünschte Resultat, die Harnsäure und das Rhodan, beide gesondert, zu bestimmen, zu erzielen.

Weitere Versuche unseres Institutes werden vielleicht zum gewünschten Ziele führen.

WALKO kommt in seiner bereits oben genauer besprochenen Arbeit zu folgendem Schluss : « Wegen der vielseitigen Bindung des Jods durch die verschiedenen Harnbestandteile eignet sich die Jodzahl der Harne selbst nicht einmal als approximatives Maass weder einzelner mit dem Harn ausgeschiedener Stoffwechselprodukte noch ihrer Gesammtsumme und gestattet auch sonst keine für die Diagnostik irgend wie verwertbaren Schlüsse ».

Wenngleich nun auch ich freilich ebenso wie WALKO praktisch verwertbare Resultate durch Bestimmung der Jodzahl bisher noch nicht gefunden habe, *so möchte ich dennoch nicht die volle Berechtigung des oben citierten Satzes von* WALKO *anerkennen,* da mir einerseits die Versuche über die Jodbindung besonders an der Hand pathologischer Harne noch nicht weit genug ausgedehnt zu sein scheinen, und andererseits vielleicht ein genaueres Studium der Jodabspaltung durch den Harn noch mancherlei Neues bringen dürfte. Gerade zu derartigen Versuchen soll diese Mitteilung anregen.

Anhangsweise möchte ich erstens noch bemerken, dass ich mich auch mit dem Verhalten des Fruchtwassers zu Jod zu beschäftigen angefangen habe. Ich gedenke diese Versuche in meiner neuen Stellung als Assistent der Frauenklinik zu Rostock fortzusetzen und werde die dabei erzielten Ergebnisse gesondert veröffentlichen. Zweitens ist es mir nachträglich noch gelungen, einige Jodzahlbestimmungen an Cystinurie-Harnen zu machen,



welche Geh. Rat JUL. WOLFF aus Berlin so gütig war Herrn Prof. KOBERT für mich zu übersenden. Ich fasse das Ergebnis dieser Untersuchungen in nachstehende Tabelle zusammen :

Tabelle über die Jodzahl der Harne einiger Mitglieder einer mit Cystinurie behafteten Familie.

Nr	Name und Alter	10 c.c. Harn absorbierten 1/10 Normaljodlösung	Spezifisches Gewicht des Harns	1 Liter Harn enthält an Trockensubstanz	JODZAHL		War der spezifische Geruch vorhanden?	Waren im Bodensatz Kristalle von Cystin?
					pro Liter	nach JOLLES		
1	Fr. L. 50 J.	4,6 c.c.	1018	41,94	5,842	13,929	ja	nein
2	W. L. 26 J.	5,2 »	1021	48,93	6,604	13.496	nein	nein
3	Fr. L. 24 J.	5,7 »	1023	53,59	7,239	13,508	nein	ja
4	Mn. L. 16 J.	7,1 »	1022	51,26	9,017	17,590	ja	ja
5	Mth. L. 14 J.	5,8 »	1020	46,60	7,366	15,806	ja	ja
6	OH. L. 12 J.	3,7 »	1023	53,59	4,699	8,768	nein	ja
7	Id. L. 11 J.	2,0 »	1009	20,97	2,540	12,112	ja	ja
8	Mr. L. FJ.	3,4 »	1012	27,96	4,318	15,443	ja	nein

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, dass die Jodzahl der Cystinurieharne recht hoch ist. Dies erklärt sich leicht aus der uns später brieflich von Dr SPIEGEL gemeldeten und auch von uns gefundenen Thatsache, dass das Cystin jodabsorbierend wirkt. Nach WALKO (1) ist dies nicht der Fall.

Eine sich an obige Arbeit eng anschliessende weitere Arbeit unseres Institutes hat die von mir gemachten Angaben über Jobabspaltung aus *Jodkalium* und *Jodsäure* im Organismus für das *Jodoform* nachgeprüft. Sie ist ebenfalls bereits abgeschlossen und wird demnächst erscheinen.

(1) Vergl. die Angaben oben auf p. 374.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz

von

Dr C. Th. ARCHANGELSKY

Assistent des Pharmakologischen Laboratoriums zu Tomsk.

Kaffee und Thee sind als Genussmittel — und vielfach auch benutzt als Arzneimittel in der Form ihres Alkaloids, des Coffeins — so verbreitet auf der civilisirten Erde, dass die genaue Kenntnis ihres Einflusses auf den menschlichen Körper schon allein aus diesem Grunde von grösstem Interesse ist. Ich brauche als Beleg für den gewaltigen Verbrauch nur die Zahl anzuführen, die ihn für Deutschland angibt. Im « Statistischen Jahrbuch für das Deutsche Reich », lese ich, dass im Jahre 1897 in Deutschland verzehrt wurden an Kaffee 135.890.000 Kilo, was auf den Kopf der Bevolkerung in dem genannten Jahr 2,53 Kilo betrug; und 1898 waren es 152.630.000 Kilo, oder 2,80 auf der Kopf. Aehnlich steht es mit dem Thee in anderen Ländern, besonders in Russland und England, doch sind mir die Zahlen hierüber nicht zur Hand.

Seit den Untersuchungen, die C. Binz über die Wirkung des Kaffeedestillats auf narkotisirte Tiere 1879 veröffentlicht hat(1) und die sich mehr nebensächlich an seine anderen über das Coffein anschlossen, sind einige neue und ausführlichere hinzugekommen. Die Literatur der älteren über das Kaffeedestillat ist bei C. Binz aufgeführt.

A. Hare arbeitete mit dem von Coffein befreiten Petrolätherextract

(1) C. Binz : *Beiträge zur Kenntnis der Kaffeebestandteile*. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., IX, 42.



aus geröstetem Kaffee und fand, dass die bisherigen Widersprüche über dessen Wirkung auf das Herz sich dadurch erklären, dass es in kleinen Gaben die Pulsfrequenz steigert, in grossen herabsetzt, und zwar durch directe erregende oder herabsetzende Wirkung auf den Herzmuskel, dessen Parese auch das die Verlangsamung begleitenden Sinken des Blutdrucks in erster Linie verschuldet. Die Wirkungen treten auch am isolirten Froschherzen auf; das Herz steht in Diastole still. Caffeon bewirkt beim Warmblüter Schlaf, der auch nach 4 c.c. beim gesunden Menschen hervortritt. Doch ist Caffeon bei Schlaflosigkeit unsicher und bei Insomnie in Folge von Schmerzen schädlich. Nach Hare's Berechnung enthält eine Tasse Kaffee etwa 3 c.c. Caffeon (1).

E. T. Reichert in Philadelphia fand das mittelst Petroläther aus geröstetem Kaffee dargestellte brenzliche Oel, das er gesunden Hunden in der Gabe von 1—3 c.c. auf das Kilo Körpergewicht subcutan beibrachte, wirkungslos auf den Herzschlag, den Blutdruck, die Gehirnthätigkeit, die Atmung und die Körperwärme.

Er übergoss 500 gr. gerösteten Kaffee mit Wasser und destillirte davon 200 c.c. ab. Das war eine hellgelbe, etwas trübe, bitter schmeckende und stark nach geröstetem Kaffee riechende Flüssigkeit. Einem Hunde von 6 Kilo wurde die Carotis blossgelegt und mit dem Kymographion verbunden; sodann wurden ihm innerhalb 10 Minuten durch die äussere Jugularvene 104 c.c. des Destillates in Gaben von je 10 c.c. eingespritzt. « Kein entscheidendes Ergebnis auf Blutdruck, Puls, Atmung, Körperwärme oder irgend etwas sonst wurde wahrgenommen. Ein ähnliches Destillat wurde von anderen Kaffeeproben gewonnen, aber alle waren wirkungslos, obschon sie deutlich organische Substanz enthielten. « Die einander entgegenstehenden Resultate, die andere Forscher und ich bekommen haben, führen zu dem Glauben, dass die hypothetische Substanz in dem einen Kaffee flüchtiger ist als in dem anderen. Was auch ihre Natur sein mag, sie ist sicher nicht identisch mit dem Brenzöl, das sich im gerösteten Kaffee so reichlich entwickelt » (2).

---

(1) A. Hare : *The physiological effects of the empyreumatic oil of coffee, or coffeone.* Nach dem Jahresberichte der gesamten Medicin. Berlin, 1888, I, 396. Aus den Medical News, 1888. Nr 13, S. 337.

Caffeon oder *Caffeol* nennen mehrere Autoren das beim Rösten des Kaffees entstehende brenzlich-ätherischen Oel. Ueber seine Zusamensetzung oder seine Hauptbestandteile gehen die Ansichten noch auseinander.

(2) *The empyreumatic oil of Coffee, or Caffeone.* Medical News, 1890, 3. Mai. Sonderabdrück.

W. HEERLEIN streifte in seiner im Pharmakologischen Institut zu Bonn 1892 berarbeiteten Abhandlung unsere Frage. Es handelte sich um den Einfluss des Coffeins auf den *Stoffwechsel.* Einige Autoren glaubten annehmen zu dürfen, dass es ihn herabsetze, also einen gewissen Sparwert in sich trage. HEERLEIN untersuchte das unter der Führung von BINZ und GEPPERT und kam zu dem unabweislichen Schlusse, dass der Kaffee aus der Reihe der directen wie indirecten Nährmittel zu streichen und seine Wirkung einzig und allein auf die Erregung des Nervensystems zu beziehen sei. Das wurde begründet dadurch, dass das Coffein den Sauerstoffverbrauch *nur steigert* oder in mässigen Gaben ihn gar nicht ändert, und dass das Kaffeedestillat denselben Factor entweder nicht oder ebenfalls nur im Sinne eines Ansteigens ändert. Die Versuche sind an starken Kaninchen angestellt (1).

K. B. LEHMANN und F. WILHELM veroffentlichten 18 am Menschen angestellte Versuche über denselben Gegenstand. Sie isolirten die Riechsubstanzen des gebrannten Kaffees in dreierlei Art.

1) Mittels eines Dampfstromes, den sie durch Kaffeepulver gehen liessen. 2) Sie extrahirten das Pulver mit Aether im Soxhlet'schen Apparate, destillirten den Aether ab, brachten Wasser zu dem öligen Rückstand und destillirten nun bei guter Kühlung solange, bis das übergehende Wasser nicht mehr deutlich nach Kaffee roch. Gaben sie immer nur kleine Mengen Wasser auf einmal zu dem Kaffeeextracte und engten den Rückstand beim Destilliren jedesmal stark ein, so gelang es, den Caffeongehalt von 200 gr. Kaffee recht vollständig mit 350 c.c. Wasser überzutreiben. Natürlich mussten die ersten noch etwas Aether enthaltenden Wasserportionen verworfen werden. 3) Begnügten sie sich in einer Reihe ihrer Versuche, aus einer grossen Menge Kaffeepulver eine reichlich Menge Kaffeeinfus darzustellen und dieses abzudestilliren.

Die letzt genannten Würzburger Autoren experimentirten an einigen gesunden Männern (Studenten) und prüften wesentlich die *Pulszahl* auf ihr Verhalten vor und nach der Aufnahme des Kaffeeauszuges. Das ganze Ergebnis fasste LEHMANN in die Worte zusammen (2):

« Die flüchtigen, riechenden und schmeckenden Producte des gerösteten Kaffees war selbst in sehr grossen Dosen bei unseren Versuchen absolut

---

(1) W. HEERLEIN : *Dass Coffein und das Kaffeedestillat in ihrer Beziehung zum Stoffwechsel.* Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie. 1892. LII, 165.

(2) K. B. LEHMANN u. F. WILHELM : *Besitzt das Coffeon und die coffeinfreien Kaffee-surrogate eine kaffeeartige Wirkung?* Archiv für Hygiene, 1898, XXXII, 310.



ohne merkliche Wirkung auf das Gehirn (es fehlten Aufregung, Schläfrigkeit, auffallende Euphorie, u. dgl.) das Wärmegefühl, das Muskelgefühl des gesunden Menschen. In der Mehrzahl der Fälle fehlte irgendwelche Veränderung der Herzaction, in einigen Versuchen traten geringe Verlangsamungen oder Beschleunigungen hervor, die aber offenbar nicht auf das Caffeon zu beziehen sind. »

Das alles ist um so auffallender, als die Menge der verarbeiteten Kaffeebohnen stets eine viel grössere ist denn die zum Getränke gebräuchlichen. 130—300—500—250—440—455—500—400—500—200—200—200 das sind die Zahlen der Gramme, woraus die vorher charakterisirten Auszüge bereitet wurden. F. WILHELM sagt, S. 28 seiner Dissertation : « Zwar will ich eine geringe animirende Wirkung all diesen Kaffeedestillaten nicht ohne weiteres absprechen. Nur war sie eben sehr gering und mag wohl gar auf Kosten der Spuren von Coffein zu setzen sein, die Professor K. B. LEHMANN darin auffand. Auch dürfte man sie wohl auf Rechnung des Geruchsinnes setzen, der beim Genusse von Kaffedestillation entschieden die angenehmste Anregung erfährt. »

In Widerspruch standen diese Resultate der genannten Forscher (mit Ausnahme der von W. HEERLEIN, von dem aber wenig Gewicht auf das Destillat gelegt wurde) mit denen, die C. BINZ vor Jahren an jungen Hunden bekommen hatte, die mit Weingeist vergiftet waren und alle Erscheinungen tiefer Lähmung darboten. Ich gebe sie später in ihrem kurzen Wortlaute wieder.

Eigene Versuche.

Ich folgte gern der Aufforderung von Professor C. BINZ, durch weitere Versuche das noch immer widersprochene Thema zu klären. Hauptsächlich berücksichtigte ich dabei die *Atmung*, nebenher das HERZ, und stellte die Versuche zunächst an mir selbst an.

Ich bin 30 Jahre alt, wiege 80 Kilo, bin durchaus gesund, trinke wenig Alcoholica und rauche mässig Cigaretten.

Die Untersuchung geschah durch eine grosse, sehr genau arbeitende Experimentirgasuhr, dieselbe, die bereits den Versuchen über Weingeistwirkung von C. WILMANNS, J. WEISSENFELD und H. WENDELSTADT gedient hatte(1). Die Methode der Ablesung und Berechnung war die nämliche, wie bei jenen; ich brauche deshalb wohl nicht in die Einzelheiten einzugehen, sondern verweise auf das früher an jenen Stellen Mitgeteilte.

(1) In PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiologie, 1897—1899. Bd. 66, 71 und 76.



Ich lag in einem gleichmässig temperirten, von allem Geräusch entfernten Zimmer auf einem bequemen Bette und hatte das Mundstück des Apparates zwischen Lippen und Zähnen. Die Nase war gut verstopft. Mehrere Vorversuche gewöhnten mich an die Art des Atmens, und erst als ich ohne die geringste Schwierigkeit meine Atmung ruhig gehen lassen konnte, begann ich die eigentlichen Versuche. Die Vorversuche sind natürlich hier nicht niedergelegt.

Gemessen wurde immer nur die Luft, die durch jede *Exspiration* aus der Lunge in die Uhr getrieben wurde, also genau gesprochen nur die *halbe* Atemgrösse.

Zwischen den einzelnen Versuche lag immer wenigstens ein ganzer Tag Pause. Das geschah, weil man weiss, dass der menschliche Organismus sich rasch besonders an die Wirkung flüchtiger Substanzen gewöhnt, wenn sie oft und nacheinander aufgenommen werden.

Der Kaffee war der teuerste, den ich in Bonn auftreiben konnte. Er hiess Mokka, woraus freilich noch nicht folgt, dass er es war. Jedenfalls roch und schmeckte er sehr aromatisch.

Gewinnung der flüchtigen Bestandteile des Kaffees.

Der fein gemahlene Kaffee wurde in einem Rundkolben mit etwa 100 c.c. destillirten Wassers übergossen und in der Weise einer 1stündigen Wasserdampfdestillation unterworfen, dass der in einem besonderen Entwickler erzeugte Dampf in den auf einem Wasserbade erhitzten Rundkolben eingeleitet wurde. Die entweichenden Dämpfe wurden am absteigenden Kühler condensirt und in einer Vorlage aufgefangen.

Die erhaltenen Destillate waren klar, von schwach gelblicher Färbung und kaffeeähnlichem Geruch. Reaction sauer. Die Destillationsrückstände zeigten nur noch einen sehr schwachen Geruch.

Die Destillate wurden keiner weiteren Behandlung, Einengung, Ausschüttelung usw. unterzogen. Einmal weil das kaum ohne Verluste geschehen wäre, und dann weil das Trinken des ganzen Destillats sich beim Menschen genau den Vorgängen des Lebens anfügte.

Untersuchung des Destillates auf Coffein.

Sie war nötig, weil das Coffein schon bei wenig über 100° sich zu verflüchtigen beginnt, wenn es trocken ist. Bei 180° sublimirt es ohne Rückstand über.

Das Destillat wurde mit Soda alkalisiert und 5mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdünnen des Chloroforms hinterblieb eine gelb-

braune schmierige Masse von eigentümlichem, nur entfernt an Kaffee erinnernden Geruche und schwach bitterem Geschmacke. Das Gewicht derselben betrug für 20 gr. verwendeten Kaffees in 2 Fällen je 0,010 gr.

Diese Masse wurde in 2 Fällen zur Entfernung der öligen Bestandteile mit Wasser ausgekocht, das Unlösliche abfiltrirt und das Filtrat vorsichtig zur Trockene verdampft. In einem dritten Falle wurden die öligen Bestandteile mittelst Äther weggewaschen. In den minimalen Rückständen konnte — auch bei Verwendung einer grösseren Kaffeemenge (50 gr.) — mittelst der Rochleder'schen Reaction *kein* Coffein nachgewiesen werden (1). Was wir also von Wirkungen zu sehen bekamen, konnte sich nur auf die flüchtigen Brenzsubstanzen des Kaffees beziehen.

Mit 20 gr. des in den späteren Versuchen verwendeten Thees wurde dieselbe Prüfung angestellt. Das Ergebnis war dasselbe wie beim Kaffee; es ging kein Thein über oder höchstens eine unwägbare Spur.

In der ganzen Versuchreihe benutzte ich — wie bereits gesagt — nur das Gesamtdestillat, weil ich so am sichersten war, fast alles in den Magen zu bekommen, was das Destillat an aromatischen Bestandteilen besass, während beim Isoliren die Gefahr nahe liegt, dass sie sich zum guten Teil verflüchtigen oder chemisch verändern. Dieses letztere konnte ich feststellen, als ich in dem Destillate nach Thein suchte; der isolirte Rückstand roch stark nach *schlechtem* Thee, während das Material, woraus er genommen war, sich durch seinen feinen und edlen Geruch auszeichnete.

1. Versuch.

Ohne Aufnahme irgendwelcher Nahrung am Morgen.

Zeit 10.15 bis 10.25 Zählung des Atemgrösse alle 1/2 Minute. *Durchschnitt* innerhalb jedesmal 5 Minuten : 3,07 und 2,99 Liter.

10.27. Aufnahme von 120 c.c. *Brunnenwasser* ohne Zusatz von Zucker, 16.5 Grad C. warm.

10.40. Atemgrösse innerhalb 5 Minuten 2,90 Liter.
10.52. » » 5 » 2,96 »

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 4 und 2 Procent.

2. Versuch.

Ebenso nüchtern wie zuerst.

10.15 bis 10.30. Atemgrösse gezählt wie oben. Durchschnitt innerhalb jedesmal 5 Minuten 3,48 und 3,36 Liter.

---

(1) Bei diesen Operationen erfreute ich mich der dankenswerten Hülfe des Hrn. P. Gerlinger, chem. Assistenten des Instituts.



10.32. Aufnahme von 120 c.c. *Wasser* mit 2 gr. *Zucker*.

10.52.	Atemgrösse	in 5	Minuten	2,65	Liter.
11.02.	»	»	»	2,62	»
11.07.	»	»	»	3,17	»
11.12.	»	»	»	2,95	»

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 22, 23, 7, 14 Procent.

3. Versuch.

Frühstück bestehend aus drei Tassen Kaffee mit Milch, Butterbrod und Käse um 9.30 Uhr.

11.10.	Atemgrösse wie vorher berechnet	3,85 Liter.
11.18.	» » » »	3,77 »
11.25.	Aufnahme von 120 c.c. *Wasser* mit 2 gr. *Zucker*.	
11.35.	Atemgrösse	3,60 »
11.45.	»	3,56 »
12.20.	»	3,49 »

Resultat : *Abnahme* der Atemgrösse um 5, 6, 8 Procent.

4. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.36.	Atemgrösse in 5 Minuten durchschnittlich	2,59 Liter
11.10.	» » » »	2,12 »
11.20.	» » » »	2,83 »

Gleich nachher Aufnahme von 130 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* frisch gemahlen, zimmerwarm. Darin gelöst ein Stückchen Zucker von 2 gr.

Nach 15	Minuten	Atemgrösse	4,25	Liter.
» 45	»	»	4,90	»
» 60	»	»	3,59	»

Während der ganzen Dauer des Versuches fühlte ich *Muskelunruhe*, sich in dem Bedürfnisse äussernd, fortwährend meine Lage zu verändern.

Resultat : Unter dem Einflusse des Kaffeedestillates *Zunahme* der Atemgrösse um 69, 95, 43 Procent.

5. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.20.	Atemgrösse wie oben	3,26 Liter.
10.35.	» » »	3,00 »
10.50.	» » »	2,90 »

Gleich nachher Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* mit 2 gr. Zucker.

Nach 15	Minuten	Atemgrösse	3,51 »
» 35	»	»	4,25 »
» 60	»	»	3,50 »
» 75	»	»	3,48 »

Ebenfalls Muskelunruhe, nur weniger stark, als das vorigemal.

Resultat : Unter dem Einflusse des Kaffeedestillates *Zunahme* der Atemgrösse von 15, 39, 14, 14 Procent.



6. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

10.35.	Atemgrösse	3,09 Liter.
11.15.	»	3,05 »

Gleich nachher Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* mit 2 gr. Zucker.

Nach 10	Minuten	Atemgrösse	3,06 Liter.
» 25	»	»	4,60 »
» 35	»	»	4,31 »
» 80	»	»	2,92 »
» 90	»	»	2,93 »

Noch etwas Muskelunruhe.

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um — 0,3 + 49 + 40 — 5 — 4 Procent.

7. Versuch.

Frühstück bestehend aus 3 Tassen Kaffee mit Milch, Butterbrod und Käse um 9.30 Uhr.

10.45.	Atemgrösse	3,77 Liter.
10.56.	»	3,80 »
11.05.	»	3,71 »

Jetzt Aufnahme von 100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*, wie immer zimmerwarm, gewöhnlich 16,5 C.

Nach 48	Minuten	4,15 Liter.
» 65	»	3,45 »
» 75	»	3,32 »

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um + 10 + 8 — 12 Procent.

8. Versuch.

Kräftiges Frühstück wie im vorigen Versuche um 9.30 Uhr.

10.50.	Atemgrösse	3,87 Liter.
11.00.	»	3,85 »

100 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*.

Nach 10	Minuten	3,68 »
» 15	»	3,52 »
» 45	»	3,63 »
» 50	»	3,54 »

Resultat : Aenderung der Atemgrösse um — 5 — 9 — 6 — 8 Procent.

Der Unterschied in dem Resultate der Versuche 7 und 8 ist augenfällig. Während vorher, wenn ich die ganze Zeit von Morgens an nüchtern blieb, die Atemgrösse jedesmal nach dem Kaffeedestillate eine sehr deutliche *Steigerung* zeigte, blieb sie aus, als ich gesättigt in den Versuch eintrat. Ich unternahm nun wieder den folgenden Versuch, um nochmals den Einfluss des nüchternen Zustandes meines Körpers auf den ganzen Verlauf zu prüfen.



9. Versuch.

Ohne jegliches Frühstück.

10.15.	Atemgrösse	2,97 Liter
10.25.	»	2,89 »
10.45.	»	2,93 »
11.00.	»	2,77 »

80 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee.*

Nach 15 Minuten		4,39 Liter	Auffallend angenehme Stimmung ohne besondere Ursache. Neigung zum Lachen.
» 25	»	4,46 »	
» 45	»	3,75 »	
» 50	»	3,59 »	

Resultat : Ansteigen der Atemgrösse um 51, 54, 29, 24 Procent. Und nun eine weitere Probe, wie weit etwa vorher genossener Kaffee allein an dem Ausbleiben der Wirkung beteiligt sei.

10. Versuch.

Frühstück *ohne* Kaffee, nur Milch, Butter, Brot und Käse um 9.30 Uhr.

10.30.	Atemgrösse	3,67 Liter.
10.40.	»	3,65 »
10.50.	»	3,75 »
11.00.	»	3,57 »

Aus 40 gr. *Kaffee* werden 100 c.c. *Destillat* bereitet. Davon wird 11.10 die Hälfte getrunken.

Nach 20 Minuten		5,30 Liter.	Muskelunruhe. Neigung zum Lachen.
» 25	»	5,27 »	
» 50	»	4,00 »	
» 55	»	4,85 »	

Sodann Trinken der zweiten Hälfte des *Destillates.*

Nach 40 Minuten		4,48 Liter.	Unruhe und Lachenbedürfnis verschwunden.
» 50	»	4,67 »	

Resultat : Nach Aufnahme der ersten Hälfte des Destillats von 20 gr. gemahlenen Kaffee *teigen* der Atemgrösse um 44, 43, 9, 32 Procent. Nach Aufnahme der zweiten Hälfte (ebenfals von 20 gr. Kaffee) abermalige Steigerung von 22 und 28 Procent.

In den beiden folgenden Versuchen sollte geprüft werden, ob die Wirkung der flüchtigen Kaffeebestandtheiles sich verändere, wenn starke körperliche *Ermüdung* vorangegangen sei, wie das für den *Weingeist* besonders die schönen Versuche von H. Wendelstadt dargethan haben.

11. Versuch.

Ich frühstückte ohne Kaffee wie vorher und machte dann einen raschen Spaziergang von 1 1/2 Stunde Dauer am Rheinufer.

10.15.	Atemgrösse	3,18 Liter.
10.25.	»	3,10 »



Sogleich *Destillat* von 20 gr. *Kaffee*, 100 c.c. Flüssigkeit getrunken.

Nach 30 Minuten	4,01 Liter.
» 35 »	3,86 »
» 60 »	3,96 »
» 65 »	3,71 »
» 70 »	3,60 »

Resultat : *Anwachsen* der Atemgrösse um 28, 23, 26, 18, 15 Procent.

12. Versuch.

Ohne Frühstück, nur ein Glas Sodawasser getrunken. Sodann ein Spaziergang von 2 1/2 Stunde auf eine nahe Anhöhe.

10.25. Atemgrösse	3,12 Liter.
10.35. »	3,15 »
10.50. »	3,35 »
11.00. »	3,05 »

80 c.c. *Destillat* von 20 gr. *Kaffee* werden sogleich getrunken.

Nach 15 Minuten	3,90 Liter.
» 20 »	4,20 »
» 50 »	3,60 »
» 55 »	3,50 »
» 65 »	3,65 »

Resultat : *Anwachsen* der Atemgrösse um 23, 33, 14, 11, 14 Procent.

Es kam mir unerwartet, dass der Ausschlag nach oben die beiden letztenmale nicht stärker war, weil ich das nach der Analogie mi H. WENDELSTADTS Erfahrungen am Weingeiste erwartet hatte, und weil ich mich ferner, besonders nach dem zweiten Spaziergange, sehr ermüdet und gleich nach der Aufnahme des Kaffeedestillates sehr erfrischt fühlte. Der Grund für das Ausbleiben einer stärkeren Wirkung ist mir nicht klar geworden.

H. DRESER hat darauf hingewiesen, dass es richtig sei, bei solchen Untersuchungen auch die Grösse des einzelnen Atemzuges zu bestimmen (1). Es leuchtet ein, dass dieselbe Atemgrösse verschiedenen Wert hat, je nachdem sie durch tiefe und weniger häufige oder durch flache und häufigere Züge zustande gekommen ist. Man wird in der Praxis die tieferen vorziehen, denn sie ventiliren die Bronchiolen am besten. Das wurde in einigen Versuchen, wie folgt, geprüft.

(1) In seiner ersten Abhandlung über das Heroin. PFLÜGER's Arch. f. d. Physiol. Bd. 72.



13. Versuch.

Ganz nüchtern.

Zeit.	Atemgrösse in 1/2 Min.	Atemzahl in 5 Min.	Grösse d. Einzelatmung.
9.20	3,32	76	0,43
9.25	3,19	71	0,44
9.40	3,07	75	0,41
9.45	2,98	73	0,42
9.54	Aufnahme von 100 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee.		
10.10	4,68	114	0,41
10.15	4,09	105	0,39
10.45	4,01	116	0,34
11.00	3,82	112	0,34

Resultat : *Zunahme* der *Atemgrösse* um 49, 30, 28, 22 Procent.
Zunahme der *Atemfrequenz* um 54, 42, 57, 51 Procent.

14. Versuch.

Ganz nüchtern.

Zeit.	Atemgrösse in 1/2 Min.	Atemzahl in 5 Min.	Grösse d. Einzelatmung.
9.30	2,91	72	0,40
9.35	2,85	64	0,44
9.45	2,90	61	0,47
9.50	2,83	68	0,41
10.05	3,60	68	0,44
10.10	Aufnahme von 80 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee.		
10.35	4,52	98	0,46
10.45	3,90	95	0,40
11.00	3,60	82	0,43
11.05	3,38	88	0,38
11.25	2,79	69	0,40

Resultat : *Zunahme* der *Atemgrösse* um 56, 35, 24, 17 Procent.
Zunahme der *Atemfrequenz* um 46, 44, 18, 33, 4 Procent.

Im Hygieinischen Institut zu Würzburg wurde die Wirkung des Kaffeedestillates nur auf die *Pulsfrequenz* geprüft, und zwar, wie wir gehört haben, mit verneinendem Erfolg. Es schien mir nötig, das ebenfalls zu prüfen. Ich sass nüchtern morgens in einem ganz ruhigen Zimmer und beobachtete.

15. Versuch.

Von 9.40 bis 10 Uhr wurde sitzend in regelmässigen Abständen mein Puls 5 mal gezählt und befunden zu : 76, 77, 77, 76, 77 Schlägen in der Minute. Es war ein heisser Tag und ich war rasch gegangen.

Von 10.05 bis 10.20 Uhr lag ich auf einem Bette und hatte eine Frequenz von 64, 63, 63, 64.



Trinken von 150 c.c. *Brunnenwasser* von 16 Grad um 10.21.

Von 10.25 bis 11.00 betrug der Puls im Liegen : 62, 60, 61, 61, 60, 61, 60, 60.

Von 11.03 bis 11.10 im Sitzen : 64, 64

Nach diesem Control-Vorversuch unternahm ich den Versuch mit Kaffeedestillat, und zwar zu fast derselben Tageszeit und nüchtern.

16. Versuch.

Im Sitzen betrug mein Puls in der Minute 62, 62, 62. Im Liegen : 63, 63, 63, 61, 62, 60, 62, 62, 60, 60, 59, 58.

Aufnahme von 80 c.c. Destillat aus 30 gr. Kaffee, zimmerwarm.

Vier Minuten später begann ich alle 5 Minuten zu zählen, bis eine Stunde vorüber war, und bekam im Liegen diese Zahlen : 59, 58, 59, 61, 60, 60, 60, 58, 59, 59, 61, 58, 60. Die beiden letzten Zahlen im Sitzen.

Gleichzeitig wurden durch einen Assistenten die Zahl der Atemzüge festgestellt. Sie betrugen vor der Aufnahme des Destillates in der halben Minute : 7, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6. Nach der Aufnahme : 9, 10, 10, 10, 9, 10, 9, 10, 9, 10, 9, 10, 12.

Resultat : Keine Vermehrung der Pulsfrequenz, dagegen *Zunahme* der Zahl der *Atemzüge*.

17. Versuch.

Ganz nüchtern. Dieselbe Tageszeit wie vorher. Im Liegen. Pulszahl : 64, 64, 62, 61, 61, 62, 60, 63. 62.

Aufnahme von 80 c.c. Kaffeedestillat aus 30 gr. Kaffee. Das Zählen beginnt 5 Minuten nachher und geschicht alle 5 Minuten : 60, 56, 58, 59, 58, 60, 58, 56.

Gleichzeitig *gezählte Atmung* in der halben Minute :

Vor dem Kaffeedestillat : 8, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6, 6.

Nach : 7, 9, 9, 9, 10, 11, 11, 10.

Resultat : Keine Vermehrung der Pulsfrequenz, dagegen *Zunahme* der Zahl der *Atemzüge*.

18. Versuch.

Er betraf die Wirkung des Kaffeedestillates auf das Herz und die Zahl der Atmungen und wurde an einer anderen Person als mir angestellt.

Eine 24jährige gesunde Frau. Sie hatte am Morgen nichts zu sich genommen. Ihre Pulsfrequenz war von 10.35 an bis 11 Uhr : 56, 52, 52, 54, 51, 52, 51, 50, 50. Nach Aufnahme von 60 c.c. Destillat aus 25 Kaffee war sie diese : 50, 52, 50, 50, 48, 48, 44, 48, 46, 48, 46, 48, 50, 48.

Vor der Aufnahme des Destillates war ihre Atemfrequenz in der halben Minute : 8, 8, 7, 7, 7, 7, 6, 6. Nach der Aufnahme war sie : 9, 9, 10, 9, 9, 9, 11, 11, 12, 11, 12, 11, 12, 11, 11.

Resultat : Keine Zunahme der Pulsfrequenz, wohl aber *Zunahme* der *Atemfrequenz*.



Bei allen Versuchen, die mit dem coffeinfreien Kaffeedestillat an der Atmung gemacht wurden und die ausnehmslos ein positives Resultat hatten, könnte man an Autosuggestion denken, deren Einfluss jene Erhöhungen der Atemthätigkeit zustande gebracht hätte. Das ist jedoch aus mehrfachen Gründen wenigstens unwahrscheinlich. Es sind :

Ich war in dieser Frage unbeteiligt und es war mir deshalb gleichgiltig, wie das Endresultat ausfallen würde. Ich las die Literatur darüber erst nach Beendigung meiner Experimente, damit keine aus früheren Versuchen gezogenen Gründe mich beeinflussten.

Die Atembewegungen sind unwilkürliche. Man kann sie zwar eine Zeitlang willkürlich ändern, allein das geht nicht, wenn man das breite Mundstück des Respirationsapparates zwischen Lippen und Zahnfleisch hat, womit die Mehrzahl der Messungen gemacht wurde. Die ganze Einrichtung zwingt die Versuchsperson selbst wider ihren Willen, dem Gange und der Tiefe des Atmens ihren natürlichen Lauf zu lassen.

Darin unterstützte mich mein fester Wille, durch keine Bewegung meines Körpers auf der bequemen Unterlage eine Veränderung des Atmens zu veranlasssen. Da, wo ich das nicht vermeiden konnte, war die *Unruhe* daran schuld, zu der ich durch das getrunkene Destillat einigemal *gezwungen* wurde. Die Erhöhung der Atemgrösse war dann die unmittelbare Folge eines durch das Getränk bewirkten Nervenreizes.

Endlich bestätigten die an *narkotisirten Hunden* angestellten Versuche das an mir selbst und einmal an einer weiblichen Versuchsperson Gefundene. Ich schicke hier voraus die kurzen Angaben, die C. Binz über unseren Gegenstand 1879 im Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. IX. 46 veröffentlich hat :

« I. — Junger Hund von 720 gr. — 22,0 gr. besten ostindischen Kaffees, mässig geröstet, werden in einem gewöhnlichen Apparat mit 150 c.c. heissem Wasser infundirt und durchgeseiht. Davon werden 50 c.c. überdestillirt. Es ist eine leicht gelbliche Flüssigkeit von sehr aromatischem Geruch und Geschmack, die sich beim Erkalten etwas trübt. 25,0 gr. davon werden gegen 14°C. warm einem Hündchen in den Magen gebracht. Das Tier zeigt äusserlich keine Veränderung, die Temperatur im Rectum bleibt sich gleich, die Zahl der Herzschläge steigt auf kurze Zeit von 110 auf 145 pro Minute.

II. — Junger Pinscher von 1790 gr. — Wird mit Alkohol vom Magen aus betäubt. 16 gr. des nämlichen Kaffee mit 100 c.c. Wasser von 97 C. übergossen. Von dem Filtrat werden 12 c.c. überdstillirt und dem Tier an zwei Stellen subcutan injicirt. Verbindung der Trachea mit einem Marey'schen Tympanum und der rotirenden Trommel. Als Resultat ergibt sich : *Sechs* Minuten etwa nach der Injection beginnt eine *Verdoppelung* des Atmens nach Qualität und Quantität. Sie steigt ziemlich rasch, ohne Uebergang, zu



dieser Höhe an und sinkt allmählich wieder auf die Abscisse der sehr niedrigen Anfangsatmung herpb.

III. — Pinscherbastard von 1840 gr., ebenfalls durch Alkohol vollständig narkotisirt. Der Blutdruck in der Cruralis beträgt 76 mm. Hg. und ändert sich nicht auf Einstechen der Injectionsnadel. 20 c.c. eines Kaffeedestillats von 85 c.c. (150 heisses Wasser auf 20 gr. gebrannten Kaffee) subcutan und 50 c.c. durch die Schlundsonde beigebracht setzen den Druck in 10 Minuten auf 68, in 15 auf 66 und in etwa 40 Min. (vom Anfang an gezählt) auf 56 mm. Hg. herab. Dabei sind die einzelnen Hubhöhen des Ventrikels etwa doppelt so stark und bleiben es bis zum Ende der Beobachtung. Die Pulsfrequenz betrug vor dem Kaffeon in der Viertelminute 39, stieg auf 42, blieb darauf eine Zeit lang und war 38 zu der Zeit, als der Blutdruck 56 Hg. war. Das Tier erholt sich im Lauf der nächsten Nacht von der schweren Alkoholnarkose. »

Hiervon passt der Versuch II. am meisten in den Sinn der von mir angestellten und soeben mitgeteilten. Trotz der tiefen Betäubung durch den Alkohol entstand eine bedeutende Hebung des Atmens, und zwar nicht sogleich nach dem Einführen des aromatischen Tranks unter die Haut, sondern erst nach einiger Zeit. Erst die Resorption ermöglichte es; das Einstechen der Nadel in den reactionslosen Körper hatte nichts damit zu thun, denn sonst hätte das Kymographion das gleich angezeigt.

Ich habe folgende drei eigene Versuche hinzugefücht :

19. Versuch.

Hund 8 Kilo schwer.

Zeit.					
8.35.	40 c.c. 40 % Alkohol in dei Magen eingeführt.				
9.05.	Keine Betäubung. Abermals 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.				
9.37.	Ebenfalls 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.				
9.57.	Schwache Narkose. Wieder 40 c.c. 40 % Alkohol eingeführt.				
10.30—10.40.	Das Tier tief narkotisirt. Tracheotomie gemacht mit den Gasuhr verbunden.				
10.48.	Atemgrösse für jede 1/2 Min. Durchschnitt in 5 Min. 1,03 Liter.				
11.05.	» » »	1,04	Lit.	Eine Magenssonde wird eingeführt. Tier bleibt dabei ganz ruhig. Sonde bleibt liegen.
11.15.	» » »	1,04	»	Keine Reflexe, keine spontane Bewegungen.
11.25.	Einspritzung von 60 c.c. Destillat von 50 gr. Kaffee.				
11.45.	Atemgrösse für jede 1/2 Min.	1,05	Lit.	
11.55.	» » »	1,11	»	
12.05.	» » »	1,16	»	
12.20.	» » »	1,12	»	Hund abgebunden, ist tief narkotisirt, als ob er Chloroform bekommen.
12.30.	» » »	1,10	»	
4.15 Nachmittag.	» » »	1,63	»	Das Tier liegt ruhig. Corneal-reflexe kommen zurück.
4.25 »	» » »	1,70	»	



4.32 Nachmittag. 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.
4.45 » Atemgrösse 1,62 Liter.
5.12 » » 1,38 »
5.17 » Einspritzung von 50 c.c. Destillat von 100 gr. Kaffee.
3.25 » Atemgrösse 1,71 Liter.
5.35 » » 1,83 »
5.45 » » 1,90 »
5.50 » » 2,04 »
5.58 » Wird durch Chloroform getötet.

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung der Destillates um 1, 7, 11, 8, 6 und nach der zweiten Einspritzung um 14, 22, 27, 36 Procent.

20. Versuch.

Hund 4,75 Kilo schwer.

Zeit.
9.50. 40 c.c. 40 % Alkohol in den Magen gegeben.
10.25. Weitere 30 c.c. 40 % Alkohol gegeben.
10.35. Schwach narkotisirt; noch 40 c.c. 40 % Alkohol gegeben.
10.48—10.55. Tracheotomie gemacht. Tier bleibt absolut ruhig. Alle Reflexe beinahe verschwunden.
11.20. Atemgrösse 0,65 Liter. Keine Reflexe, keine spontane Bewegungen.
11.25. » 0,65 »
11.30. Einspritzung von 50 c.c. Destillat aus 50 gr. Kaffee.
11.35. Atemgrösse 0,68 Liter.
11.45. » 0,73 »
11.55. » 0,68 »
12.05. » 0,71 »
12.15. » 0,60 »
12.25. » 0,50 » Ganz gelähmt. Keine Reflexe.
3.00 Nachm. » 0,50 »
3.15 » 25 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee subcutan injicirt, dabei bleibt Tier ganz ruhig.
3.20 » Atemgrösse 0,60 Liter.
3.30 » » 0,51 »

Das Tier erholt sich nicht wieder von der Vergiftung durch den Alkohol, bleibt narkotisirt und verendet in der Nacht.

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung des Destillates (in den Magen) um 4, 12, 4, 9 Procent, und nach der zweiten subcutanen Injection um 20 und 2 Procent.

Im Versuche 19 und 20 hatte ich die den Tieren gleich zu Anfang beigebrachte Gabe Alkohol zu gross genommen, dort 0,8 Procent des Körpergewichts, hier 0,9 Procent. Die Folge davon war beidemal eine so starke acute Vergiftung, dass das Erregungsmittel nur wenig dagegen

aufkommen konnte. Im Versuch 20 verendete das Tier in dem Alkoholrausch nach wenigen Stunden. Gleichwohl war der Einfluss des Kaffeedestillates unverkennbar. In dem folgenden Versuche vermied ich den Fehler einigermaassen, indem ich nur 0,5 Procent des Giftes vom Körpergewichte und zugleich in einem grösseren Zwischenraume gab; damit wurde auch das Resultat besser. Es hätte bei einer geringeren Gabe des Giftes noch besser sein können, allein die Rücksicht auf die Notwendigkeit, alle willkürlichen Bewegungen bei dem Tiere auszulöschen, um ein ungestörtes Atmen zu bekommen, liess mich auch hier noch zu hoch greifen.

21. Versuch.

Hund 1 1/2 Kilo schwer.

Zeit.			
7.20.	10 c.c. 40 °/₀ Alkohol in den Magen eingeführt.		
9.35.	Ebenfalls 10 c.c. 40 °/₀ Alkohol gegeben.		
10.20—10.45.	Gute Narkose. Das Tier liegt ganz ruhig. Cornealreflexe schwach.		
10.45—10.50.	Tracheotomie gemacht.		
10.55.	Atemgrösse	0,19 Liter.	
11.05.	»	0,20 »	
11.15.	»	0,21 »	Eine Magensonde wird eingeführt und bleibt während der ganzen Versuchsdauer liegen. Das Tier liegt regungslos.
11.30.	»	0,20 »	
11.45.	»	0,20 »	
11.51.	Einspritzung von 40 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee in den Magen.		
11.57.	Atemgrösse	0,29 Liter.	Allgemeine Muskelunruhe.
12.05.	»	0,23 »	
12.15.	»	0,21 »	
12.20.	»	0,20 »	Einspritzung von 40 c.c. Brunnenwasser.
12.25.	»	0,20 »	
12.30.	»	0,20 »	
12.35.	»	0,20 »	Der Magen wird durch Aussaugen mittels einer Spritze entleert.
12.40.	»	0,20 »	
12.45.	Einspritzung von 36 c.c. Destillat von 25 gr. Kaffee in den leeren Magen.		
12.50.	Atemgrösse	0,29 Liter.	Muskelunruhe.
12.55.	»	0,28 »	
1.05.	»	0,25 »	
1.10.	»	0,22 »	
1.12.	Das Tier wird durch Chloroform getötet.		

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse nach der ersten Einspritzung um 45, 15, 5 und nach der zweiten Einspritzung um 45, 40, 25, 10 Procent.

K. B. Lehman vermutet, dass in den früheren Versuchen von C. Binz das Einführer der Schlundsonde einen Teil der beobachteten Symptome,

d. i. die Steigerung der Atmung- und Herzthätigkeit, erkläre. Dagegen ist zu bemerken :

1) Gerade in dem besten jener drei Versuche wurde das Destillat nicht durch den Magen sondern durch die Haut des gänzlich reactionslosen Tieres beigebracht.

2) In meinen Versuchen lag die Magensonde andauernd in dem Tiere und die Beibringung des Destillates fand statt durch Eingiessen in sie ohne die geringste Reizung des Tieres.

Auch die Anfüllung des Magens mit Flüssigkeit kann an dem Erfolge nicht beteiligt gewesen sein, denn als ich in den 11 Uhr 51 mit 40 c.c. Destillat verschenen Magen um 12 Uhr 20 noch weitere 40 c.c. *Brunnenwasser* nachschickte, änderte sich das Atmen in *keiner* Weise. Auch das Entleeren des Magens um 12 Uhr 35 änderte nichts, während dann das Einbringen des Destillats um 12 Uhr 45 in fünf Minuten ein deutliches Ansteigen der Atemgrösse ergab.

Ermutigt durch meine positiven Ergebnisse dehnte ich meine Versuche weiter aus auf das *Destillat* vom *Thee*. Ich bediente mich dazu eines chinesischen Thees, den ich aus Russland mitgebracht hatte. Es war Karawanen- oder Kjachtathee. Sein Destillat roch und schmeckte sehr angenehm, war farblos und, kalt geworden, etwas trübe. Es reagirte eine Spur sauer.

20 gr. dieses Thees wurden eigens infundirt und abdestillirt, um nach der vorher angegebenen Methode auf etwa übergegangenes Alkaloïd untersucht zu werden. Auch hier war das Ergebnis dasselbe wie früher beim Kaffeedestillat.

Da die Riechstoffe des Thees mir flüchtiger zu sein schienen als die des Kaffees, so wurde das Destillat jenes besonders sorgfältig aufgefangen. Die Vorlage lag ganz in Eis und ihre Abzugsöffung war ein Capillarrohr.

22. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse fur jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
9.55	.2,90	59	0,49
10.10	3,05	67	0,45
10.20	2,70	59	0,46
10.35	2,65	61	0,43
10.45	Aufnahme von 180 c.c. Destillat von 12 gr. *Thee* mit 2 gr. Zuker, von Zimmerwärme.		
10.57	2,95	87	0,34
11.05	3,10	98	0,31
11.15	3,80	99	0,38

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
11.25	4,00	107	0,37
11.45	3,20	74	0,43
11.55	3,05	71	0,43

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 5, 10, 35, 42, 13, 8 Procent und Zunahme der Atemfrequenz um 43, 60, 62, 75, 21, 16 Procent.

23. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.02	2,85	61	0,47
10.12	2,55	57	0,45
10.30	2,80	63	0,44
10.40	2,95	64	0,46
10.52	Aufnahme von 100 c.c. Destillat von 15 gr. *Thee*, von Zimmerwärme.		
11.05	3,40	88	0,39
11.12	3,60	103	0,35
11.27	3,50	101	0,35
11.33	3,15	100	0,31
11.50	2,95	82	0,36
12.00	2,90	81	0,36

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 22, 29, 25, 13, 6, 4 Procent und Ansteigen der Atemfrequenz um 44, 69, 66, 64, 34, 33 Procent.

Auf die Bereitung dieses Destillats war weniger Sorgfalt verwendet worden. Es roch nicht stark nach Thee, hatte also geringeren Gehalt. Wie das gekommen, weiss ich nicht. Dennoch sehen wir die steigernde Wirkung auf Grösse und Frequenz der Atmung.

24. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.05	2,95	59	0,50
10,15	3,00	63	0,48
10.35	2,65	56	0,48
10.45	2,55	55	0,46
10.58	Aufnahme von 140 c.c. Zimmerwärme Destillat von 20 gr. Thee.		
11.10	3,90	101	0,38
11.15	4,10	107	0,38
10.30	3,70	101	0,36
10.40	3,55	96	0,37
11.55	2,80	71	0,40
12.00	2,70	70	0,39

Resultat: Aenderung der Atemgrösse um + 40 + 47 + 33 + 28 + 1 − 3 Procent und *Zunahme* der Atemfrequenz um 74, 84, 74, 65, 22, 21 Procent.

25. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.02	3,55	71	0,50
10.12	3,30	67	0,49
10.30	2,95	61	0,48
10.40	3,00	61	0,49
10.50	Aufnahme von 130 c.c. zimmerwarmem Destillat von 10 gr. *Thee*.		
11.05	4,85	102	0,47
11.15	4,70	94	0,50
11.35	3,30	92	0,35
11.45	3,30	95	0,34
11.55	3,15	71	0,43
12.05	2,90	68	0,43

Resultat : Unter dem Einflusse des Theedestillates Aenderung der Atemgrösse um 51, 47, 3, 3 — 2 — 9 Procent und *Zunahme* der Atemfrequenz um 57, 45, 42, 46, 9, 5 Procent.

26. Versuch.

Ganz nüchtern geblieben.

Zeit.	Atemgrösse für jede 1/2 Minute.	Atemfrequenz für 5 Minuten.	Atemgrösse für einzelne Atmung.
10.05	2,80	64	0,43
10.15	2,75	60	0,45
10.20	2,80	57	0,49
10.30	2,65	56	0,41
10.47	Aufnahme von 120 c.c. zimmerwarmem Destillat von 20 gr. *Thee*.		
10.57	4,00	92	0,43
11.15	3,40	91	0,38
11.25	3,40	82	0,41
11.40	2,95	76	0,39

Resultat : *Zunahme* der Atemgrösse um 45, 24, 24, 7 Procent und Zunahme der Atemfrequenz um 56, 54, 39, 30 Procent.

Ein Punct muss besonders hervorgehoben werden, der für die Beurteilung meiner Versuche von wesentlicher Bedeutung ist, nämlich der, dass die an mir betreffs der Steigerung der *Atemgrösse* gewonnenen Resultate stets zu einer *Tageszeit* gewonnen wurden, wo der normale Gang dieser Grösse etwas *abwärts* geht. Das wissen wir durch die alten Versuche von K. Vierordt und von E. Berg und durch die neuen von H. Wendelstadt (1), und das ergibt sich auch aus meinen eigenen Controlversuchen 1 bis 3.

Auf diesen Factor dürfte es auch zurückzuführen sein, dass in den

(1) Vgl. die Einzelheiten bei H. Wendelstadt in Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1899, LXXVI, 223.



Versuchen, worin ich morgens wie gewohnt gefrühstückt hatte, unter Aufnahme von Kaffee, eine kleine Abnahme der Atemgrösse nach dem Trinken des Kaffeedestillates zu verzeichnen war. Versuche 7 und 8. Die Atemgrösse befand sich durch die Aufnahme der kräftigen Nahrung und des erregenden Getränkes auf ihrer übernormalen Höhe und erfuhr die Steigerung nicht, die ihr im nüchternen Zustande des Körpers durch die flüchtigen Nervenreizsubstanzen des Destillates regelmässig zuteil wurden.

Die den Zuwachs der Atemgrösse bei mir angebenden Zahlen müssen also sämtlich etwas höher gedacht werden.

Ueberblicken wir die Gesamtresultate der vorstehend mitgeteilten Versuche, so ergibt sich dieses :

1) *Die coffeinfreien Destillate des gerösteten Kaffees und des Thees haben eine deutlich steigernde Wirkung auf die Grösse der Atmung beim Menschen.*

2) *Diese Wirkung wird besonders dann sichtbar, wenn der Mensch mehrere Stunden vorher ohne Nahrung geblieben ist.*

3) *Sie ist nicht von langer Dauer.*

4) *Sie ist die Folge einer Zunahme der Atemzahl (Frequenz) in der Zeiteinheit, nicht einer Vertiefung der Atemzüge.*

5) *Am Menschen wie am Tier zeigten sich auch einige andere Erscheinungen leichter und flüchtiger Erregung durch das Destillat : Muskelunruhe und psychische Lebhaftigkeit.*

6) *Auch an Tieren, die durch grosse Gaben Alkohol volkommen gelähmt waren, kam die Aufbesserung des Atmens zustande.*

7) *Die Pulsfrequenz des gesunden Menschen wurde durch das Kaffeedestillat nicht verändert.*

Wir werden also sagen müssen, dass die erregenden Eigenschaften des Kaffees und des Thees vom Coffein *und* von den flüchtigen Aromen abhängen, am meisten allerdings, wenn man die Ergebnisse aller alten und neuen Versuche mit einander vergleicht, vom Coffein.

Damit sind die Untersuchungen über unseren Gegenstand nicht erschöpft. Es scheinen mir unter anderen noch erledigt werden zu müssen : Die Wirkung beider Destillate auf den Blutdruck von gesunden Tieren und von solchen, deren Herzkraft künstlich geschwächt ist; auf ermüdete willkürliche Muskeln; auf die Geschwindigkeit und Sicherheit psychischer Vorgänge.

Zum Schlusse sage ich Herrn Geheimrath Prof. Dr C. Binz fur die Förderung und Unterstützung meiner Arbeit meinen tiefempfundenen Dank.



Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de médecine de Turin
dirigé par le Prof. P. Giacosa.

Sur l'état de combinaison des sels dans le sérum du sang

PAR

Dr Edmond BUFFA
Assistant de la clinique dermo-syphilopathique, ancien élève du laboratoire de matière médicale.

J'ai communiqué le 6 avril à l'Académie de médecine de Turin les résultats de quelques observations sur les albumines du sang; mes conclusions ont été présentées brièvement sous forme de note préliminaire.

Sans avoir encore atteint le but que je m'étais proposé, je reprends dans les quelques lignes qui suivent l'étude de cette même question, en exposant d'une façon plus complète la méthode que j'ai suivie dans mes diverses recherches.

Parmi mes résultats j'ai choisi ceux qui ont pu être étudiés d'une façon assez complète et qui ont une certaine valeur.

Les lacunes que je me vois forcé de laisser dans mon étude, m'obligent à la diviser en chapitres indépendants.

J'espère pouvoir avant peu vérifier les résultats encore incertains et combler les vides.

Voulant remplacer dans certaines expériences le sérum que j'employais par une solution de chlorure de sodium, j'ai préparé une solution telle que l'abaissement de son point de congélation soit égal à celui du sérum.

J'employais, soit la solution, soit le sérum, sous forme de mélange avec une solution physiologique, préparée en grande quantité et conservée de façon à éviter l'évaporation. De plus, j'employais alternativement dans mes recherches, le sérum et la solution de chlorure. Pourtant à des mélanges identiques de solution physiologique et de sérum, de solution

physiologique et solution de chlorure de sodium ne correspondait plus un même abaissement du point de congélation. Le mélange dans lequel j'employais le sérum me donnait toujours un abaissement du point de congélation de beaucoup supérieur à l'autre mélange.

Pour obtenir un résultat final identique dans les deux cas, j'ai été obligé d'augmenter le taux de la solution de chlorure de sodium, de façon à obtenir un point cryoscopique supérieur à celui du sérum comme on peut voir dans ce qui suit :

Solution physiologique	$\Delta = -0°460$.
Sérum	$\Delta = -0°608$.
Solution préparée (0,823 %)	$\Delta = -0°620$.
10 c.c. solut. physiol. + 1 c.c. sol. sérum.	$\Delta = -0°480$.
10 c.c. solut. physiol. + 1 c.c. sol. 0,823 %	$\Delta = -0°480$.

Le fait contraire aurait été facile à expliquer en attribuant la cause à la coagulation des matières protéïques du sérum, tandis qu'il est moins aisé d'expliquer une augmentation d'abaissement du point de congélation, augmentation donc de molécules dans la solution par le fait du mélange de la solution physiologique et du sérum. Il m'est impossible de penser à un dédoublement de la molécule protéïque, non que la chose soit impossible, mais à cause des résultats obtenus.

En effet, une solution d'albumine pure et en général de matière protéïque quelconque ne contenant pas de sels minéraux, est presque sans action sur le point de congélation du solvant. J'ai pu vérifier ce fait dans le cours des recherches que j'ai faites sur l'hémoglobine. Une solution d'hémoglobine de sang de bœuf en paillettes, au titre de 0,70 %, m'a donné un abaissement insignifiant pour le point de congélation de l'eau dans laquelle elle avait été dissoute : une solution d'hémoglobine à un titre élevé (0,70 %) ne m'a donné pour Δ qu'une valeur égale à $-0°040$. Je m'étais assuré par l'analyse que l'hémoglobine ne contenait qu'une quantité minime de sels minéraux.

J'écarte l'hypothèse que l'augmentation des molécules soit due à des dédoublements des molécules d'albumine.

Il est naturel d'attribuer l'augmentation de l'abaissement du point de congélation aux sels minéraux que contient le sérum, admettant que ces derniers sont combinés aux albumines dans le sérum naturel, et sont mis en liberté, du moins en partie, par le fait de la solution de l'albumine dans la solution physiologique.

Quand on étudie le sérum, il arrive souvent qu'on ne puisse disposer

que d'une très petite quantité du sérum donné. C'est un grave inconvénient pour les recherches cryoscopiques qui exigent toujours au moins 10 c.c. Si pour augmenter le volume, je mélangeais le sérum avec de l'eau, j'obtenais un précipité et je pouvais peu après recueillir sur le fond de mes récipients une assez grande quantité d'une matière floconneuse et blanche que l'analyse m'a permis de déterminer. Ce sont des globulines. La formation de ce précipité pouvait-elle altérer mes résultats au point de vue cryoscopique?

En second lieu, étant donnée la nature du sérum, et le fait précédent prouve combien en sont délicates les manipulations, m'était-il permis d'admettre qu'il existât un rapport constant entre le nombre exprimant l'abaissement du point de congélation d'un sérum et celui exprimant l'abaissement d'un mélange déterminé d'eau et de sérum?

Les résultats que je donne à propos de ces deux questions m'ont été fournis par une longue série d'observations faites sur le sérum de différents animaux (homme, cheval, âne, bœuf, chien, etc.) et ces résultats ont été constants. J'ai toujours opéré de la façon suivante :

Je prépare avec les soins les plus scrupuleux trois solutions.

a) La première d'eau et de sérum au dixième (j'ai un précipité).

b) La seconde identique à la première, et que je traite par une petite quantité bien déterminée d'ammoniaque (le précipité se redissout instantanément);

c) La dernière composée de quantités d'eau et d'ammoniaque égales à celles employées pour la seconde solution.

Mes solutions sont maintenues à une même température, les ballons qui les contiennent sont hermétiquement bouchés afin d'éviter toute évaporation.

Je détermine le point cryoscopique de mes trois solutions et du sérum employé, point qui est constamment exprimé pour la solution (*a*) d'eau et de sérum, par un nombre égal au 1/10 de la valeur de celui du sérum. Quant à la solution (*b*), traitée par l'ammoniaque, son point cryoscopique est constamment et exactement égal à la somme des points cryoscopiques de la solution (*a*), plus celui de la solution d'eau et d'ammoniaque (*c*).

Je puis donc en conclure :

1° Que la précipitation d'une quantité même abondante de globulines n'a aucune influence sur la valeur du point cryoscopique du sérum du sang, ou du moins l'altère d'une quantité qui est égale ou inférieure à l'erreur instrumentale de la méthode.



2° Que le nombre qui exprime le point cryoscopique d'un mélange de sérum et d'eau, est égal à la valeur de celui du sérum employé, multiplié par le rapport suivant lequel a été fait le mélange.

On possède de nombreuses analyses quantitatives du sérum du sang, donc on connait exactement leur valeur en chlorures, mais on trouverait difficilement dans les nombreux auteurs qui se sont occupés de la composition du sang, quelque chose de précis sur leur état dans le sérum naturel : sont-ils libres ? Sont-ils combinés ?

Plusieurs faits observés dans le courant de mes expériences m'ont permis de croire a priori qu'ils étaient, au moins en grande partie, combinés aux albumines. Dans les lignes qui suivent, je vais rapporter les expériences sur ce sujet; bien qu'incomplètes, les résultats obtenus m'ont paru absolument probants.

D'ailleurs de toutes les nombreuses expériences faites je n'ai considéré comme bonnes que celles dont les moindres détails ont été complètement étudiés et scrupuleusement vérifiés. J'espère dès que la saison plus propice me permettra de reprendre mes travaux de pouvoir vérifier tous mes autres résultats et de publier l'ensemble de mes observations.

Si on traite un volume de sérum par son volume de solution saturée de sulfate d'ammonium, on obtient une abondante précipitation des albumines du sérum, le précipité pourtant ne représente pas la totalité des albumines du sérum. Analysant le liquide obtenu après la séparation des albumines précipitées, on voit qu'il contient encore des albumines et du sulfate d'ammonium, je note ce fait qui me sera utile plus loin.

Je recueille les albumines, je les filtre jusqu'à ce qu'elles soient presque complètement sèches. Je les dissous dans un volume d'eau égal au volume primitif du sérum dont je les ai extraites.

Les propriétés principales de cette solution sont les suivantes :

L'abaissement du point de congélation se rapproche beaucoup de celui du sérum. L'analyse révèle des traces de chlorure et des sulfates en abondance.

Voici la marche que j'ai suivie dans mes recherches.

Je traite 50 c.c. de sérum de sang de bœuf par 50 c.c. de solution saturée de $(NH_4)_2SO_4$. J'essore à la pompe jusqu'à élimination complète d'humidité. Une analyse rapide du liquide recueilli sous le filtre me permet de vérifier que toutes les albumines ne sont pas précipitées, elles sont même assez abondantes. Pendant la filtration une quantité importante du liquide est toujours entrainée sous forme d'écume, ce qui m'a empêché



de reprécipiter les albumines et de déterminer la quantité précise, qui n'est pas précipitée.

Il ne m'a pas été possible de remédier à cet inconvénient. Je dois donc tenir compte dans mes résultats de ce fait. Il m'aurait été facile d'augmenter le volume de sulfate d'ammoniaque et de précipiter complètement mes albumines, mais le temps m'a manqué et la saison contribuant à augmenter les difficultés de manipulation du sérum, j'ai cru m'en tenir pour le moment aux résultats obtenus.

Je recueille avec soin les albumines précipitées et filtrées au moyen d'une spatule de platine et aussi légèrement que possible pour ne pas recueillir le sel qui pourrait être adhérent au filtre. Je les dissous dans un volume d'eau égal au volume de sérum employé.

Je détermine l'abaissement du point de congélation du sérum et de ma solution d'albumine :

Sérum	$\Delta_1 =$	$-0°560$
Solution d'albumine. .	$\Delta_2 =$	$-0°480$
	différ.	$-0°080$

La solution d'albumine donne pour Δ_2 une valeur inférieure à celle donnée par le sérum

$$\Delta_1 - \Delta_2 = -0°080.$$

Si nous discutons ce résultat nous voyons immédiatement que cette différence est telle que nous devions nous y attendre, une partie des albumines n'ayant pas été précipitée.

Au moyen d'une analyse qualitative, je m'assure que ma solution d'albumine contient des sulfates et une trace de chlorure.

Je détermine quantitativement mes sulfates au moyen du chlorure de barium.

La solution saturée de sulfate d'ammonium que j'ai employée pour la précipitation contient

0,04 gr. de sel par c.c.

Ma solution d'albumine en contient

0,032 gr. par c.c.

La recherche quantitative des chlorures me donne pour le liquide recueilli sous le filtre.

0,0047 gr. par c.c.

pour la solution d'albumine le résultat est *négatif*. Le réactif employé est le nitrate d'argent,



Ma solution d'albumine me donne donc un abaissement du point de congélation

$$\Delta = -0^{\circ}480$$

elle contient

0,032 gr. de sulf. d'ammon. par c.c.

Si nous analysons chacun de ces résultats nous voyons que la différence des points cryoscopiques du sérum et de la solution d'albumine est de 0°08.

J'attribue cette différence à la quantité d'albumine qui n'a pas été précipitée. Quand je dis que j'attribue cette différence à l'albumine non précipitée, je ne veux pas dire que c'est la petite quantité d'albumine non précipitée qui peut la causer par elle-même, mais que l'albumine ne précipitant pas, il manque à la solution, et l'albumine, et son équivalent de sulfate d'ammonium qui n'a pas été fixé. Ce résultat incomplet à première vue vient donc vérifier l'hypothèse de la combinaison du sulfate d'ammonium avec l'albumine dans la coagulation de cette dernière.

J'ai dit plus haut que je ne pouvais attribuer la différence des points cryoscopiques à la petite quantité d'albumine qui n'avait pas été précipitée. En cela je m'appuie sur les expériences de nombreux auteurs, et sur les miennes; je puis même citer une série d'expériences que j'ai faites sur l'hémoglobine du sang de bœuf, dans lesquelles expériences j'employais une solution au 0,70 °/₀ d'hémoglobine et qui ne contenait pas de chlorures, et cette solution, qui certainement contenait une quantité infiniment plus élevée d'albumine que n'en contenait le liquide recueilli sous le filtre, m'a à peine donné un abaissement du point de congélation égal à 0°04.

Si maintenant nous passons aux résultats de l'analyse, soit du liquide recueilli sous le filtre, soit de la solution faite avec les albumines précipitées, nous trouvons que le premier contient 0,0047 gr. de NaCl par c.c.

Mais si nous observons que le volume de sérum a été traité par un volume égal de sulfate d'ammonium, qu'il a donc été doublé, nous aurons

$$0{,}0047 \times 2 = 0{,}0094 \text{ par c.c.,}$$

ce qui nous donne un chiffre très voisin des chlorures normaux du sérum, chiffre qui prouve encore que tous ou presque tous les chlorures manquent dans la solution faite avec les albumines.

Dans ma solution faite avec les albumines précipitées et filtrées, *les chlorures sont remplacés par le sulfate d'ammonium et pourtant le point cryoscopique n'a pas varié.*

Il y a de nombreuses et très intéressantes observations à faire, sur les rapports des poids moléculaires des chlorures et des sulfates. N'ayant pu



compléter mes recherches sur ce point, je me contente pour le moment de poser les conclusions suivantes :

Les chlorures du sérum du sang ne sont pas libres, mais combinés aux albumines.

Quand on précipite les albumines du sérum du sang par une solution saturée de sulfate d'ammonium, les chlorures sont mis en liberté et remplacés dans la molécule d'albumine par les sulfates, formant un produit insoluble dans le sérum.

Turin, juin 1900.

Laboratorio di Farmacologia e Chimica Fisiologica della R. Universita di Torino (diretto dal Prof. Piero Giacosa).

Tossicità del siero di sangue e del succo muscolare di tinca.

Ricerche sperimentali

DI

Francesco CIGNETTI, Laureando in medicina.

Il Signor Edmondo Buffa studiava nell'anno 1898—99 in questo laboratorio di Materia Medica l'azione tossica del siero di sangue di lampreda, ed ora volendo compire un ciclo di osservazioni sui sieri di diversi pesci comuni nei nostri paesi mi veniva consigliato dal Professore Giacosa lo studio del siero di sangue di tinca.

I pesci venivano comperati nel mercato di Torino, avendo cura di scegliere i soli animali vivi ed in buone condizioni. Portati in laboratorio erano tenuti in osservazione in appositi acquari almeno per un giorno, per essere sicuri di avere a fare con animali in condizioni normali. Per l'estrazione del siero mi valevo piuttosto di poche grosse tinche piu che di molte e piccole; a parità di peso si otteneva maggior quantità di siero dalle grosse che dalle piccole; veniva con ciò ridotto il numero delle manipolazioni, e si era quindi molto più sicuri di avere un siero perfettamente asettico.

Per estrarre il sangue dalle tinche usai tutte le necessarie cautele di asepsi; ferri, vetri in cui si raccoglieva il sangue venivano sterilizzati.

I pesci tolti dall'acquario venivano anzitutto lavati per bene in una soluzione fisiologica sterilizzata e asciugati in panni pure sterilizzati.

Con un taglio sulla superficie ventrale del pesce, appena oltrepassata



l'apertura bronchiale, ed in vicinanza delle pinne pettorali si cadeva nel cuore o nell'aorta.

Il sangue raccolto non coagulava, perciò o si centrifugava o si lasciava a sè per 24 ore nei vetri sterilizzati ad una temperatura bassa, come quella delle notti invernali e nei mesi di febbraio e marzo nel ghiaccio.

In questa maniera si aveva un siero limpido, rossigno, di reazione acida, non fluorescente. Ottenuto nel modo sopra descritto il siero di sangue di tinca, ho prima di ogni altra cosa cercato se questo siero fosse tossico per gli animali superiori, ed in che grado.

Le notizie che noi abbiano sulla tossicità del sangue delle anguille, delle murene, delle lamprede, ci dimostrano che i cani sono gli animali più sensibili a queste tossialbumine. Ho cominciato quindi subito a studiare l'azione sui cani di questo siero, iniettato per via sottocutanea e per via venosa.

Esperienza I.

16 Nov. 1899.

Cane bastardo mantello nero peso	4250 gr.
Emometria	105—110.
Globuli rossi	7840000.
Temperatura rettale	38°2.

Si lega il cane sul tavolo di operazione, si rade il pelo nella regione del collo e si desinfetta per bene la parte.

Si isola la vena giugulare sinistra.

12,28. Si comincia ad iniettare con grossa siringa e lentamente 4 c.c. di plasma mescolato a 3 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata.

12,38. È finita l'iniezione, l'animale è profondamente depresso — polso filiforme — la morte pare imminente.

12,40 a poco a poco le condizioni dell'animale vanno facendosi migliori, contemporaneamente migliora lo stato del polso.

Temperatura rettale 36°7.

Mentre si fa la medicazioni ed il bendaggio, l'animale non può reggersi in piedi; ma riacquista rapidamente le forze. Messo a terra dopo qualche barcollamento riesce a camminare, ma con andatura un po'atassica.

Ha molti tentativi di defecazione.

12,50. L'animale ha emesso feci normali — è molto stanco — diminuita la sua sensibilità.

14. fino a questo momento l'animale è sempre rimasto coricato, immobile, depresso. Eccitato cammina con evidente atassia del treno posteriore.

Ha dei fremiti muscolari.

18,30. Animale molto accasciato.

17 Nov. 1899, ore 10. Sempre identico stato — respiro affannoso — temperatura 39°5.



18 Nov. 1899, ore 9,40. Il cane, chiuso in gabbia speciale, è molto abbattuto.

È notevole il fatto che dal giorno in cui venne praticata l'iniezione il cane non ha più emesso orine.

Ore 10,30. Temperatura 39°
Emometria 95.
Globuli rossi 7001200.

Mentre si prendono i saggi di sangue il cane orina e se ne raccolgono 107 c.c., si sottogongono ad esame.

Colore giallo oscuro, piccole traccie di albumina, niente zucchero, nè pigmenti biliari.

Densità 1035, reazione acida.

18 Nov. Il cane ha sempre aspetto stanco, sonnolento, mangia poco. Polso discreto con aritmia ritmica ben evidente.

Temperatura 39°5.
Pulsazioni 102.

19 Nov. 1899, ore 9. Il cane ha mangiato e si è rimesso dal suo torpore.

20 Nov. 1899, ore 10. Si raccolgono le orine di 2 giorni: 360 c.c. D. 1020; le orine riducono il liquore cupropotassico, non si ha albumina nè pigmenti biliari.

Ore 18. Temperatura 38°9.
Emometria 71.
Globuli rossi 6040000.

Nell'esame cel sangue si nota una spiccata poichilocitosi.

Le condizioni del cane sono un po' migliorate, ma ha sempre l'aspetto di un animale ammalato.

Bruscamente ha cambiato di carattere, divenne da animale tranquillo ed avvicinabile, ringhioso e tenta mordere.

21 Nov., ore 10. Stesse condizioni.

Emometria 65.
Globuli rossi 5520000.

Notevole poichilocitosi. Si fanno preparati di sangue col solito fissatore etere ed alcool a parti uguali, ed esaminati si scorgono globuli con nucleo molto spiccato od in cariocinesi.

Orine 122 c.c. Densità 1020, riduzione del liquido cupropotassico, niente albumina.

22 Nov. ore 10.

Emometria 63.
Globuli rossi 5321600.

Volendomi accertare della riduzione della soluzione di solfato di rame, osservata nei precedenti esami delle orine, se fosse dovuta a glucosio o ad altre sostanze capaci di ridurre questo reattivo, ho trattato le orine con acetato basico di piombo, quindi eliminato il piombo con carbonato sodico e concentrato il filtrato a bagno-maria, sottoposi quest'ultimo al solito esame.

Il risultato fu positivo. Così pure col polaristrobometro si ha la deviazione a sinistra.

23 Nov. Il cane mangia e sta bene; orine 230 c.c. D. 1018. Non si trova albumina, ma si ha netta reazione del glucosio.



25 Nov. Ebbe in questo giorno vomiti mucosi.

Il cane però è affatto normale, mangia e cammina bene, e non presentando d'ora in poi sintomi di qualche importanza mi limito a riferire quello che riguarda le orine e lo stato del sangue. Orine 120 c.c. D. 1018, normali.

Emometria 55.
Globuli 5141600.
Temperatura 37°8.

27 Nov.

Emometria 60.
Globuli 5300000.
Temperatura 38°5.

Orine, traccia d'albumina.

28 Nov. Orine 230 c.c. D. 1020, molta albumina.

29 Nov. Orine 140 c.c. D. 1025, poca albumina.

30 Nov. Orine 270 c.c. D. 1020, poca albumina.

1 Dicembre. Orine 210 c.c. D. 1025, normali.

4 Dic. Orine 400 c.c. D. 1018, normali.

Emometria 70.
Globuli 5560000.

8 Dic. Orine 230 c.c. D. 1022, normali.

9 Dic. Orine 220 c.c. D. 1024, normali.

10 Dic. Orine 250 c.c. D. 1025, normali.

14 Dic. Orine 30 c.c., normali.

Si tiene ancora alcuni giorni in osservazione ma non si riscontra più nè zucchero nè albumina nelle orine, viene perciò ucciso e si fa l'autopsia il cui reperto non dà nulla di anormale.

Riassumendo i risultati di questa prima esperienza si vede che lo siero di sangue di tinca iniettato direttamente nelle vene del cane alla dose di circa 1 c.c. per Kgr. di animale è tossico, ma non in grado tale a dare la morte. Si hanno immediatamente fenomeni gravi da parte del cuore rilevabili allo stato del polso che diviene debole, filiforme, tanto da essere appena percettibile sulla femorale.

Anche sul sistema nervoso lo siero fa sentire la sua azione, che si manifesta essenzialmente con disturbi nell'andatura (atassia) e con uno stato di depressione grave che dura parecchi giorni. La temperatura si abbassa notevolmente nelle prime ore dopo l'iniezione. Per due giorni l'animale non emette orine, poi compare albuminuria e glicosuria, che scompaiono contemporaneamente dopo quattro giorni.

Si ha una notevole alterazione nella crasi sanguigna. Il sangue che prima dell'iniezione segnava 105 all'emometro del Fleisch, discende fino a 55 dopo 9 giorni, i globuli rossi nello stesso periodo di tempo discendono da 7,840,000 a 5,142,600.

In seguito ai risultati di questa prima esperienza ho aumentato gradatamente la quantità di siero iniettata allo scopo di avere un'avvelenamento mortale acuto.

Esperienza II.

Cane bastardo, mantello avana chiaro, peso 4500 gr.

Emometria 105.
Globuli rossi 6300000.
Temperatura 37°9.

Orine normali.

25 Nov. Ore 9,48. Legato l'animale al tavolo d'operazione e scoperta la giugulare di destra con tutte le cautele antisettiche si comincia ad iniettare 6 c.c. di siero di tinca mescolato con 3 1/2 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata.

Ore 9,51. L'iniezione è finita; l'animale durante l'operazione emette piccole grida.

Slegato e messo a terra si nota una leggera paresi al treno posteriore.

Ore 10,15. Ha aspetto stanco, tiene la testa bassa e pare sonnolento.

Perde molte bave, ed emette feci molli.

La sua andatura si è fatta spiccatamente atassica; manda piccole grida e lamenti e fa molti sforzi per defecare.

Ore 10,45. L'animale ha vomito mucoso. Scariche diarroiche con molto muco.

Ore 11. Altri vomiti mucosi.

Si notano tremiti per tutto il corpo.

Ore 11,45. Vomiti abbondanti muco sanguinolente.

Ore 15,10. Ancora vomiti con muco e sangue.

26 Nov. Ore 9,11. Il cane è molto depresso, cammina male, e non si muove se non eccitato e con andatura spiccatamente atassica. Alla ferita si osserva un grosso ematoma, dato da emorragia a mappa dei tessuti. È notevole il fatto che il sangue non coagula.

Non ha ancora emesso orine.

27 Nov. Ore 10. Nella notte emette poca orina, che fu riscontrata normale. L'animale sta molto male, non si regge in piedi, barcolla e cade.

Peso 3,950 gr.

Temperatura 39°.
Emometria 75.
Globuli 6406000?

28 Nov. Il cane è morto nella notte.

Necroscopia. La ferita al collo non è suppurata. Il sangue è liquido, non coagula, fuoresce dai vasi.

Cervello. I vasi delle meningi sono iniettati. null'altro di anormale.

Polmoni. Leggera macchia emorragica al lobo inferiore del polmone sinistro. Ascesso della grandezza di una moneta da 5 cm. nel lobo inferiore dello stesso polmone.

Nel destro lobi superiori e medii atelettasici; lobo inferiore enfisematoso in special modo ai bordi.

Cuore in diastole, normale il pericardio, vasi del pericardio leggermente iniettati. Poco sangue fluido nel ventricolo destro, piccoli coaguli rossi nelle trabecole della punta.

Ventricolo sinistro, coaguli piccoli rossi in vicinanza dell'auricola; coagulo bianco nell'auricola sinistra,



Fegato, piccola macchà anemica al bordo inferiore del lobo medio, il resto normale.

Milza, normale.

Pancreas, nella testa vasi discretamente iniettati. Macchie emorragiche sulla parte inferiore, nel corpo e nella coda.

Rene, destro, capsula molto lassa, svolgibile, vene vorticose molto iniettate, tessuto spappolabile; sinistre, macchie anemiche al polo inferiore, nel resto come il destro.

I vasi dell'epiploon fortemente iniettati. Il mesenterio presenta pure grande iniezione nei suoi vasi in tutta l'estensione.

Vasi del duodeno iniettati. Sulla parte interna ipersecrezione di muco denso; macchie emorrogiche specialmente sulla parte inferiore.

Nel tenue gran copia di muco denso.

Ulceri circondate da un alone emorragico della grandezza di circa 6 mm. di diametro. Nell'ultima porzione del tenue muco sanguinolento il grande quantità. Ulceri come sopra, più una placca del Pejer iniettata di sangue, ulcerata in tutta la sua estensione. Emorragie sotto mucose.

Nel cieco si trova un ulcera coperta da muco abbondante.

Piccola ulcera emorragica nella appendice.

Nel retto grande quantità di muco denso. Emorragie all' apice delle pieghe longitudinali e trasversali della mucosa, cosa che non si osserva al fondo delle pieghe.

Ghiandole mesenteriche oscure, ingrossate, iniettate.

Stomaco pieno. Fine iniezione dei vasi della mucosa.

Vescica piena, vasi iniettati, nell'orina in essa contenuta non si riscontra zucchero.

I fenomeni osservati nel cane di questa esperienza II confermano quanto erasi visto con decorso più lento nella prima. Vi furono gli stessi fenomeni dati dal sistema nervoso : sonnolenza atassia; stesse alterazioni nella crasi sanguigna : diminuzione del tasso emoglobinico e del numero dei globuli rossi; ma tutti questi sintomi, per la dose maggiore di siero somministrata, 1,03 c.c. per Kgr. sono oltrepassati da quelli dati dalle alterazioni del sistema digerente.

Esperienza III.

25 Gennaio 1900.

Cane bastardo, mantello avana, peso 45200 gr., globuli rossi 7200000. Emometria 105.

Si tiene in osservazione per 5 giorni esaminando quotidianamente le orine che furono sempre normali, sia per quantità che per i componenti.

30 Gennaio. Ore 10. Pulsazioni 120. Temp. 38°5. Preparata la giugulare destra si iniettano 5 c.c. di siero.

Ore 10,10. È finita l'iniezione.

Medicata la ferita si slega l'animale e si mette a terra. Si osserva subito atassia notevole, conati di defecazione, emissione di feci dure e formate giallastre.

Poco dopo nuovi sforzi di defecazione. Andatura barcollante; feci molli, rossastre.

Si notano all'addome forti movimenti di contrazione.



Respirazione lenta, 15 respiri al minuto.

Prende posizioni strane; sta fermo come seduto sulle zampe posteriori; quelle anteriori tiene divaricate e la testa quasi a penzoloni.

Nei conati di defecazione non riesce a tenere l'equilibrio.

Altra emissione di feci molli; rossigne. Emette tratto tratto dei gemiti e perde molte bave.

Ore 11,10. Dà segni di gravi sofferenze e sta accoccolato contro la parete.

Ore 14. Il cane è molto depresso, non si regge sulle gambe.

Scariche diarroiche prettamente muco sanguinolenti. Forti contrazioni all'addome, e durante queste gemiti espiratori. Presenta pure di notevole paralisi motoria.

Ore 14,15. Globuli rossi 5300000. Emometria 70. Temp. 33°; lo sfintere anale è rilasciato e la mucosa rettale fuoresce prolassata.

Ore 16,10. Polso irregolare e debolissimo, non si riesce a contarlo anche perchè il cane è scosso da fremiti, temperatura inferiore ai 33°. Ogni tanto è proso da sussulti, fuorviene dall'ano muco denso commisto a sangue.

Ore 17. Il cane è sempre in uno stato molto grave, ha fremiti e sussulti.

Ore 18,56. Dopo qualche respiro profondo e lungo, e qualque contrazione il cane è morto.

1 Febbraio 1900, ore 10. Necroscopia. Sangue liquido nei vasi cutanei che si presentano turgidi ed iniettati.

Cuore, in diastole; le coronarie sono iniettata. Il sangue contenuto nell'interno del cuore, è liquido; non si hanno coaguli nei ventricoli nè nelle orecchiette.

Si osservano macchie emorragiche sotto endocardiche nel cuore sinistro.

Polmoni normali. Gangli peribronchiali ingrossati oscuri.

Fegato, volume normale, si osserva in esso una colorazione molto oscura ai bordi. Stride al taglio, lungo la superficie del taglio consistenza pastosa.

Milza oscura, volume normale.

Pancreas. Si nota una spiccata emorragia su tutta la superficie di inserzione all'intestino, macchie emorragiche al capo e corpo. Infarti emorragici.

Reni, capsula svolgibile, consistenza normale, volume normale, le due sostanze sono ben distinte, vene vorticose molto iniettate. Colore oscuro, rene congesto.

I gangli del mesenterio sono ingrossati, molto oscuri.

Stomaco pieno di un liquido siero sanguinolento, schumoso non coagulato. Muco, catarro. Mucosa molto iniettata con emorragie puntiformi in tutta la superficie; chiazze emorragiche in corrispondenza della regione pilorica.

Intestino, sierosa molto inettata. In tutta la sua lunghezza nell' interno presenta una densissima patina di muco sanguinolento molto oscura. Molto più abbondante è questo muco nell'ultima porzione.

Mucosa inspessita, iniettatissima con emorragie continue e puntiformi. Sparse qua e là chiazze emorragiche. Scatola cranica, diploe rossastra con vasi iniettati. Meningi molto iniettate. Cervello notevolmente iperemico, però in tutta la sua superficie e nel suo interno non si trovano traccie di emorragie. I ventricoli vuoti.

Alla dose di circa 2 c.c. per Kgr. lo siero di sangue di tinca è sicuramenta mortale. I fenomeni osservati in quest'ultima esperienza sono affatto identici a quelli trovati nelle precedenti. Si verificano i sintomi di altera-



zione funzionale da parte del sistema nervoso, alterazioni nella crasi sanguigna, diminuzione della pressione del sangue nell'organismo, abassamento della temperatura, ma su tutto ha il soppravvento in questi cani il fatto delle gravi alterazioni dell'apparato digerente.

A completare ora il quadro dell'avvelenamento acuto dato dallo siero di sangue di tinca ho voluto studiare con metodo grafico il comportarsi della pressione sanguigna e del respiro.

Esperienza IV.

6 Febbraio 1900.

Cane del peso di 5550 gr. Si lega al tavolo di operazione e si prepara, sempre colle cautele antisettiche la giugulare, la carotide destra e la trachea.

La trachea dell'animale comunica per mezzo di una cannula con un grosso recipiente di vetro a più tubulature; una di queste è posta in comunicazione con un tamburo del MAREY che permette di scrivere sulla carta affumicata di un cilindro rotante la grafica dal respiro.

La carotide destra comunica con un manometro a mercurio scrivente sul chimografo del LUDWIG a carta continua.

Ore 10,17. Si comincia a scrivere il tracciato normale del respiro e della pressione del sangue.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
L'animale è perfettamente tranquillo	130	129	108	118
Ore 10.19. Si sospende il tracciato; respiro ampio regolare.				
Ore 10,20. Si riprende a scrivere sulla carta; poi si tralascia di scrivere il respiro e si continua il tracciato della pressione; respiro regolare.	120	118	100	109

Ore 10,24. Si tralascia anche la grafica della pressione.

Ore 10,40. Si pratica la iniezione endovenosa di 16 c.c. di siero.

Ore 10,45. È finita l'iniezione, fu fatta in due riprese.

Il respiro subito dopo l'iniezione si è fatto molto superficiale.

Ore 10,46. Si riprende a scrivere la pressione, ma si deve subito sospendere perchè la soluzione di solfato di magnesio che riempie il tubo d'unione della carotide col manometro minaccia di entrare nell'arteria.

Ore 10,50. Si è obbligati a fare la respirazione artificiale e si iniettano 2 c.c. di olio canforato

Ore 11. Nuovo iniezione di olio canforato.

Ore 11,5. L'animale pare si riprenda a respirare per proprio conto. È però un respiro molto irregolare e superficiale. Non si sente più il pulsare della femorale. L'animale è in completa paralisi.

Ore 11,15. Si fa ancora un'iniezione di 1 c.c. di olio canforato.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 11,26. Si riprende a scrivere la pression,	77	50	20	35



	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 11,29. Si tralascia.				
Ore 11,35. Si tenta di scrivere un tratto di pressione mentre si fa la respirazione artificiale	38	11	4	7,5
Ore 11,40. Si arresta la respirazione artificiale	16	3	0	
Ore 11,40,30. La pressione oscilla sopra e sotto la linea della pressione normale, si rialza alquanto e poi rapidamente si abassa sotto lo zero.				
Ore 11,41. L'animale muore.	36	6	0	3

Ore 16. Necroscopia.

Vasi della pelle iniettati, tagliati ne fuoriesce sangue liquido.

Polmoni, arrossati, congesti. Macchie ipostatiche.

Cuore, coronarie iniettate, miocardio oscuro, cuore in sistole, si osservano nei ventricoli dello suggellazioni emorragiche evidenti sotto endocardiche. Non si osservano nè nei ventricola nè nelle orecchiette dei coaguli.

Epiplon e mesenterio con vasi molto iniettati, turgidi.

Tutto l'intestino nelle pareti è arrossato.

Aperto il tubo intestinale si osserva subito una densa patina oscura nella parte superiore del duodeno, rossastra; tolta la patina si osserva la mucosa iniettata e molte macchie emorragiche sotto mucose; vi sone molte esulcerazioni. Fegato molto oscuro, (fegato da stasi), al taglio è scricchiolante, fuorviene sempre liquido nerastro in abbondanza. Friabile.

Milza, volume normale, un po' oscura.

Reni, da stasi, molto oscuri e congesti, capsula svolgentesi.

Pancreas. arrossato, presenta in molti punti sia del capo che del corpo delle larghe macchie emorragiche recenti.

Vescica piena, vasi iniettati.

Esperienza V.

9 Febbraio 1900.

Cane del peso di 4700 gr.

Colle solite cautele asettiche si prepara la giugulare sinistra per la iniezione endovenosa dello siero. Si isola la trachea per il tracciato grafico del respiro, e la carotide destra per scrivere la grafica della pressione sanguigna, coi soliti mezzi e nei modi dianzi descritti.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 10. A. Si comincia a scrivere il tracciato normale della pressione e del respiro. Fin dal primo momento in cui siè legato l'animale al tavolo di operazioni, il cane è inquieto, agitato, con respiro irregolarissimo.	142	750	650	700
Ore 10,5. Si toglie la cannula dall'apparecchio per la respirazione.				
Ore 10,6. B. Si tralascia il tracciato normale della pressione	146	660	440	559

Ore 10,15. Si fa l'iniezione endovenosa di 9,4 c.c. di siero di tinca.

Ore 10,18. È finito di praticare l'iniezione.

Ore 10,22. Si riprende a scrivere il tracciato della pressione. Rapidamente si deve sospendere perchè diminuisce enormemente la pressione sanguigna ed il liquido di solfato di magnesio sta per entrare nella cannula di unione col manometro nell'arteria.

Si lascia riposare l'animale. Il respiro si è fatto irregolarissimo tanto che si tralascia di prenderne la grafica.

	Polso.	Pressione mas.	min.	media.
Ore 10,26. Con qualche tentativo si riesce scrivere la pressione regolarmente	82	210	150	180
Ore 10,28. Si prova a scrivere contemporaneamente respiro e pressione : respiro dispnoico molto irregolare.	72	310	200	255
Ore 10,30. Il respiro si fa sempre più irregolare tanto che per le continue contrazioni muscolari non si può scrivere.				
Ore 10,30. L'animale non respira più	44	380	110	245

la pressione rapidamente abbassatasi è sotto lo zero.

Ore 10,30. Si è anche arrestato il cuore manca il riflesso corneale.

Ore 10,31. Il cane è morto.

Si procede alla necroscopia.

Rigidità completa.

Vasi della pelle molto iniettati, turgidi, tagliati ne fuoresce sangue liquido oscuro.

Polmoni normali per consistenza, macchie ipostatiche colorito più oscuro del normale.

Cuore in sistole. Coronarie iniettate, cuor sinistro normale.

Poco sangue liquido.

Addome. Fegato un po' oscuro, al taglio fuoresce molto sangue liquido.

Pancreas, vasi iniettati, macchie emorragiche al capo e al corpo.

Stomaco, dilatato, pieno d'aria, nella parte superiore della grande curvatura si trova una grave alterazione ma di antica data.

Intestino arrossato, vasi iniettati, mucosa iniettata con punti e macchie emorragiche.

Epiploon e mesenterio con vasi turgidi ed iniettati, sangue liquido, scuro.

Reni congesti, color oscuro, vene vorticose iniettate, rene da stasi. Capsula svolgibile.

In queste due esperienze in cui si provocò un avvelenamento acutissimo, colpisce essenzialmente la rapida e notevole diminuzione della pressione sanguigna.

La morte, che in tutti e due i casi tenne rapidamente dietro all'abbassamento di pressione impedì un'analisi completa del fenomeno o del suo meccanismo. Ad altre esperienze che mi proponevo di eseguire in questo indirizzo ho dovuto rinunciare per la assoluta impossibilità di procurarmi siero di tinca dall' 20 Marzo in poi.

Dai reperti necroscopici però e da quanto ho potuto osservare nel cuore di rana, e che riferirò in seguito, mi credo autorrizzato a ritenere

questa diminuzione di pressione essere dovuta in gran parte alla enorme dilatazione vasale, specialmente dei vasi addominali.

Esperienza VI.

La prima esperienza fatta iniettando nelle vene di un cane dello siero di sangue di tinca, nella quale si ebbe un avvelenamento con decorso subacùto, mi fece notare un fatto abbastanza importante, il comparire della glicosuria qualche giorno dopo l'iniezione. Ho voluto ritornare su questo fatto; confermarlo se m'era possibile con altre osservazioni e studiarlo durante tutto il suo decorso.

3 Dicembre 1899.

Cagna di mantello avana, pelo lungo peso 4650 gr.

Emometria 95.
Globuli rossi 5400000.
Temperatura 38°3.

Orine normali.

Si pone in gabbia apposita in osservazione per alcuni giorni per poter esaminare le orine prima e dopo la iniezione di siero.

4 Dicembre. Orine normali sia in quantità che componenti.

5 Dicembre. Orine normali.

6 Dicembre. Orine normali.

Ore 11. Legata la cagna al tavolo di operazione, si scopre la vena giugulare destra colle solite precauzioni asettiche e si comincia l'iniezione di siero di sangue di tinca ottenuto il giorno 3 Dicembre.

L'iniezione è di 4 c.c. di siero mescolati a 6 c.c. di soluzione fisiologica sterilizzata. L'operazione dura circa un quarto d'ora senza inconvenienti, e l'animale resta sempre tranquillo.

Ore 11,15. Medicata la ferita si mette l'animale per terra, cammina bene, non presenta fenomeni immediati. Risponde alla chiamata ed è vispo.

Ore 11,45. Ha dei fremiti muscolari e fibrillari per tutto il corpo, temperatura 39°.

Ore 14. Il cane sta coricato sul fianco destro con aspetto molto abbattuto, respira male. Eccitato, cammina bene, ma lasciato tranquillo riprende la sua posizione come istupidito. Respiro molto profondo, battiti del poso molto frequenti, ma coi molti e prolungati fremiti che gli scuotono il corpo non si possono contare.

Globuli rossi 5120000.
Emometria 75.

Fin'ora non ha emesse orine.

7 Dicembre, ore 10. Cane sempre depresso profondamente. Presenta spiccata atassia al treno posteriore.

8 Dicembre. La cagnetta nella notte ha orinato 230 c.c. D. 1020, traccie albuminia, cammina sempre un po'atassico. Mangia la zuppa.

Ore 10. Si iniettana sotto la cute 4 c.c. di siero; non presenta fenomeni immediati.

Messa nella gabbia emette orine che subito si raccolgono ed esaminano, 120 c.c, D. 1026, traccie albumina.



Ore 21. Orine 58 c.c. D. 1026, traccie albumina.

9 Dicembre. Non mangia, è abbattuta, depressa.

Orine 220 c.c. D. 1024, molta albumina, traccie di zucchero.

10 Dicembre. Orine 300 c.c. D. 1022, poca albumina, molto zuccaro.

11 Dicembre, ore 10,30. Si iniettano sotto la cute del dorso 4 c.c. di siero.

La cagnetta non ha reagito in alcun modo.

Ore 11. Sta accasciata, non mangia; ha ripreso il caratteristico stato di torpore e sonnolenza.

Ore 14. Cammina male, non si regge in piedi, ha tremiti e sussulti.

Emometria	50.
Globuli	5400000.
Temperatura	38°.

Orine 190 c.c. D. 1018, piccole ma evidenti traccie di albumina.

12 Dicembre. Sempre nelle stesse condizioni.

13 » Dal giorno 9 non aveva più emesse feci, e dal giorno 11 non aveva più emesse orine.

Feci dure formate, scure, sanguigne. Orine 340 c.c. D. 1018, poca albumina, traccie di zucchero.

14 Dicembre, ore 11. Si prepara la giugulare sinistra e si iniettano 4,15 c.c. di siero.

Messo nella gabbia, l'animale si accoccola subito, è eccitato, ha fremiti ed emette feci molli, giallastre, chiazzate di sangue.

15 Dicembre. Sta sempre coricato, anche eccitato non si muove; rifiuta il cibo.

Feci molli commiste a sangue. Orine 250 c.c. D. 1018, normali.

15 Dicembre. Stesse condizioni.

Orine poche, scure, con traccie evidenti di zucchero.

16 Dicembre. Niente orine.

17 Dicembre. Orine 470 c.c. D. 1024. Albumina, niente zucchero.

18 Dicembre.

Emometria	60.
Globuli rossi	5120000.

Poichilocitosi. Orine 180 c.c. D. 1021.

19 Dicembre. Orine 290 c.c. D. 1020, niente zucchero.

20	»	»	170	», acide, D. 1025, traccie zucchero.
21	»	»	260	», alcaline, D. 1022, traccie zucchero.
22	»	»	270	» D. 1028, zucchero.
23	»	»	270	», alcaline, D. 1018, zucchero.
24	»	»	300	», alcaline rossigne, D. 1020, zucchero.
25	»	»	240	» rossigne, zucchero.
26	»	»	300	» normali.
27	»	»	normali.	
30	»	»	»	

Si tenne ancora alcuni giorni in osservazione poi per cause da me indipendenti, dovetti tralasciare l'osservazione, ed in questi giorni morì. Era molto magro, deperito, aveva perduto tutto il pelo. Non ho potuto fare la nescroscopia.

Anche in questo caso l'iniezione di siero di tinca tanto per via venosa



che sottocute ha provocato glicosuria transitoria. La glicosuria compare dopo due o tre giorni dall'iniezione preceduta da albuminuria, entrambe scompaiono quasi contemporaneamente dopo due o tre giorni.

Esperianza VII.

Volli però sincerarmi se per sè solo il genere di vita del cane e più che tutto l'alimentazione potesse spiegare la glicosuria, per quanto questo fenomeno non fosse mai stato osservato in laboratorio su cani tenuti allo stesso regime e nelle stesse condizioni di vita.

Si mise un cane bastardo del peso di 6000 gr. in gabbia speciale, e si somministrò a dosi sempre crescenti da 1 grammo in poi dello zucchero nelle zuppe. Non si riscontrò glucosio nelle orine che dopo 10 giorni di esperienza e quando in una sola volta si era dato 10 gr. di zucchero.

La dieta quindi, come è accertato dai fenomeni ed esami di questa esperienza non ha influenza alcuna nella produzione della glicosuria. A gran distanza infatti ci troviamo della glicosuria alimentare, se si pensa che per avere glucosio nelle orine si dovettero somministrare di colpo 10 gr. di glucosio in un cane di 6000 gr., senza calcolare i grammi di zucchero somministrati in dose continua e progressivamente crescenti sì da raggiungere la citra di 18 grammi.

Perciò possiamo ritenere come fatto costante e in relazione diretta con l'intossicazione da siero di tinca questo comparire di glucosio nelle orine.

Esperienza VIII.

Ho voluto sperimentare oltre che nei cani su altri animali, per vedere le possibili differenze di resistenza di animali di diversa specie all'azione della siero, e constatare se per caso col variare della specie animale variasse il quadro delle intossicazioni. Ho scelti quindi per animali da esperienza oltre al cane anche i conigli ed i topi. Riporto i diarii di alcune tra le esperienze.

1 Febbraio 1900. Coniglio color nero, peso 1314 gr. Emometria 100.

Fino questo giorno le orine furono sempre esaminate e trovate normali.

Ore 11. Si lega l'animale al solito tavola e si inietta nella giugulare sinistra 1 1/2 c.c. di siero, equivalente quasi ad 1 c.c. per Kgr.

Non si hanno fenomeni di importanza.

Nei giorni seguenti nelle orine esaminate non si riscontrò mai nè zucchero ne albumina.

Esperienza IX.

1 Febbraio. Coniglio mantello grigio, peso 1200 gr. Emometria 95.

Nei giorno in cui fu tenuto in osservazione non si riscontrò mai glucosio nè altri elementi anormali nelle orine.



2 Febbraio, ore 9,50. Si lega l'animale e si isola la vena giugulare destra.

Si iniettano 4 c.c. di siero, in ragion quasi di 3,3 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 10. Si è terminata l'iniezione, durante la quale l'animale è tranquillo; emissione di feci ed orine.

Messo a terra presenta subito atassia e quasi paralisi degli arti anteriori.

Respiro difficile, pel quale mette in moto tutti i muscoli ausiliari della respirazione.

Ore 11. Il coniglio sta accasciato ed immobile, neppure stimolato si muove, respira sempre difficile.

3 Febbraio. Non si è ancora mosso dalla posizione intontita di ieri, non mangia, respira dispnoico. Feci poltacee, non ha ancora emesse orine.

4 Febbraio. Si raccolgono 60 c.c. di orine scure e torbide, all'esame normali. Pare che il coniglio si rimetta.

5 Febbraio. L'animale si è rimesso bene.

Orine 60 c.c., traccie di albumina, reazione dello zucchero evidente.

6 Febbraio. L'animale è pienamente rimesso. Orine normali.

7 Febbraio. Normale.

10 » Il coniglio è perfettamente in stato normale.

11 » Si tiene ancora qualche giorno in osservazione, ma poi non essendosi verificato alcun fenomeno importante si abbandona l'esperienza.

Esperienza X.

14 Febbraio 1900. Coniglio 1170 gr.

Ore 9,50. Si iniettano nella giugulare sinistra 7 c.c. di siero di sangue di tinca, che equivale a 5,9 c.c. di siero per Kgr. di animale.

Ore 9,55. Non si ha alcun fenomeno immediato dopo l'iniezione. Emette feci formate.

Ore 11,40. Il coniglio ha aspetto molto stanco, respiro affannoso, cammina poco bene.

Emissione di feci poltacee oscure.

16 Febbraio. Altra scarica di feci molli sanguinolenti, animale depresso.

15 Febbraio, ore 9. Si trova l'animale morto.

Cuore in diastole un po'oscuro. Nei ventricoli e nelle orechiette si riscontrano dei coaguli.

Fegato scuro, congesto, fuoresce molto sangue dalla superficie del taglio.

Milza oscura, iniettata di sangue.

Rene, capsula svolgibile, le due sostanze ben distinte, la verticale molto inietatta, vene vorticose turgide.

Intestino iperemico. Mucosa tumefatta, emorragica. Emorragie puntiformi sottomucose.

Vescica piena, vasi iniettati.

Risulta evidente dai protocolli di queste esperienze che lo siero di tinca ha la stessa azione tanto nel cane che nel coniglio. Gli animali presentano in vita gli stessi fenomeni, identico è il reperto anatomo-patologico. Solo la resistenza dei conigli allo siero di tinca è notevolmente maggiore. Mentre nel cane l'iniezione di un c.c. di siero per



ogni 1000 gr. di animale dà luogo a fenomeni notevoli, atassia, sonnolenza, scariche diarroiche sanguigne, il coniglio non reagisce affato a dosi di questo genere.

Con 6 c.c. di siero per Kgr. di coniglio si ha la morte dell'animale in meno di 24 ore, con dosi di 2 c.c. per Kgr. il cane muore in periodo di tempo brevissimo, inferiore ad un'ora.

Esperienza XI.

20 Marzo 1900.

A) Topo bianco e nero, peso 162 gr. Si iniettano 0,5 di siero sotto la cute, che è quanto dire 3,25 c.c. per Kgr. di animale.

Nella giornata ha dei fremiti e dei sussulti, ma si rimette presto.

B) Topo bianco nero peso 175 gr.

Sotto la cute viene iniettato di 1 c.c. di siero uguale a 5,8 c.c. per ogni 1000 gr. di animale.

Come il precedente presenta sussulti nella prima giornata ma poi si rimette e sta bene.

21 Marzo 1900.

c) Topo pelo bianco e nero, peso 150 gr.

Iniezione sotto la cute di 2 c.c. di siero, uguale a 13 c.c. per Kgr. di animale.

Nella giornata non mangia, sta raggruppato e col pelo irto.

22 Marzo. Edema alla parte dove fù fatta l'iniezione. Ha emesse feci poltacee.

24 Marzo. Si è rimesso, mangia ed è ritornato vispo.

D) Topo pelo bianco e nero, peso 157 gr.

Si iniettano 3 c.c. di siero sotto la cute uguale a 19,8 c.c. per ogni Kgr. di animale.

Nella giornata rifiuta il cibo; ha il pelo irto e muove poco.

25 Marzo. Forte edema nella parte ove fu fatta l'iniezione.

Aspetto istupidito.

Emissione di feci poltacee.

28 Marzo. Il topo fu trovato morto. Solito reperto necroscopico. Iperemia cioè ed emorragie e ulcerazioni lungo il tubo gastro enterico, il sangue non coagula, reni congesti.

23 Marzo 1900.

Topo bianco e nero peso 162 gr. Venne usato nel 20 giorno ad una prima esperienza; viene iniettato sotto la pelle di 4,5 c.c. di siero, a 27,25 c.c. per ogni 1000 gr. di animale.

24 Marzo. Il topo è morto nella notte. Cuore in sistole, nessun coagulo, sangue liquido, fegato oscuro, reni da stasi stomaco e tubo intestinale tutto iniettato, esternamente ed internamente, mucosa con ulceri ed emorragie. Vasi dell'epiploon iniettati.

Nei topi la resistenza al veleno è enorme; dosi di 3,25 o di 5 c.c. per Kgr. non danno quasi fenomeni apprezzabili; solo arrivando ai 13 c.c. per Kgr. l'animale rifiuta il cibo, ha aspetto ammalato, si mostra depresso ed emette feci poltacee.

Fatto fin'ora non osservato è quello di una reazione locale del punto in cui viena fatta l'iniezione.

La morte non si ha che arrivando a dosi di circa 20 c.c. per mille grammi di peso, dosi circa 10 volte superiore a quella necessaria per dare un avvelenamento rapidissimo nel cane.

Ho fatte alcune esperienze anche sulle rane, proponendomi di vedere oltre al quadro generale dell'intossicazione, l'azione dello siero sul cuore e sui nervi.

Esperienza XII.

Rana peso 25 gr.

4 Gennaio 1900, ore 10,48. Si fa una iniezone di 0,25 c.c. nel sacco linfatico dorsale della rana, uguale a 10 c.c. per Kgr. di animale; la rana come tutta le altre che servirono nelle esperienze seguenti viene posta sotto un grosso imbuto e tenuta in un ambiente umido, posando cioè l'imbuto su strati di carta bibula imbevuta di acqua.

Non ha dato fenomeni immediati; ore 15,50 la rana presenta un aspetto molto depresso.

5 Gennaio, ore 9. Si è un poco rimesso, presenta un'intensa colorazione rossa alla superficie interna delle coscie.

6 Gennaio, ore 11,45. La rana è in perfetta paralisi.

Ore 14. La rana fu trovata morta.

Esperienza XIII.

Rana peso 26 gr.

4 Gennaio, ore 10,52. Nel sacco linfatico dorsale si inietta 0,5 c.c. di siero uguale a 19 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 15,30. Non sta in posizione normale, è appiattita sul tavolato, la superficie ventrale depressa.

5 Gennaio. Intensa colorazione rossa alle coscie ed all'addome.

6 Gennaio. La rana fu trovata morta.

Esperienza XIV.

Rana peso 26 gr.

4 Gennaio 1900, ore 10,56. Iniezione di 0,75 c.c. di siero equivalente a 28,8 c.c. per Kgr. di animale. Nessun fenomeno immediato.

Ore 14,30. Si trova la rana molto depressa, messa sul dorso è incapace di tornare alla posizione normale.

Ore 15,30. Tratto-tratto presenta delle contrazioni muscolari molto spiccate.

Ore 16. La rana è in perfetta paralisi floscia.

Per mezzo di una slitta del DUBOIS REYMOND animata da una grossa pila GRENET si prova su questa rana paralizzata la eccitabilità.

Si isola per bene il nervo sciatico della zampa sinistra e si mette a contatto con due eccitatori di rame.



L'eccitabilità diretta è conservata, ma molto diminuita; la distanza dei due rocchetti è di 19,5 c.c.

L'eccitabilità diretta del midollo saggiata a traverso le parti molli e lo speco vertebrale è conservata pure, ma molto diminuita. Distanza fra i due rocchetti, 4,5 c.c.

La transmissione crociata non si può più dimostrare neppure a rochetto chiuso.

Si scopre il cuore e lo si vede ancora pulsare.

Esperienza XV.

Rana peso 52 gr.

4 Gennaio 1900, ore 11. S'inietta nel succo linfatico dorsale 1 c.c. di siero uguale a 20 c.c. per Kgr. di animale.

Ore 12. Nessun fenomeno degno di nota.

Ore 14,30. La rana fu trovata morta.

Presenta arrossamenti alle coscie, alle gambe, all'addome.

Sulla lingua piccoli punti emorragici. La cute è multo pigmentata.

Esperienza XVI.

Rana peso 20 gr.

4 Gennaio 1900, ore 15,40. Iniezione di siero 1 c.c. uguale a 50 c.c. per Kgr. di animale. 17,50 molto depressa, voltata sulla schiena a stento riesce a voltarsi.

Ore 19. La rana è in paralisi.

5 Gennaio 1900. La rana è trovata morta.

Alla necroscopia di queste rane si riscontrano sempre gli stessi fenomeni.

Cuore in diastole. Intestini iniettati con punti emorragici.

Fegato molto oscuro voluminoso.

Sulla mucosa boccale e sulla lingua vere emorragie.

Cute molto pigmentata.

Molto più resistenti degli animali che ci servirono negli esperimenti citati dianzi all'azione dello siero, sono le rane; per avere una intossicazione mortale devesi giungere almeno alla dose di 19 c.c. di siero per 1000.

Ho studiato poi l'azione dello siero di sangue di tinca sul cuore di rana tanto in sito che isolato.

Esperienza XVII.

Volendo studiare l'azione dello siero di tinca sul cuore di rana mi servii di rane curarizzate o di rane a cui era stato tolto il cervello ed il midollo spinale. Le pulsazioni, le contrazioni cardiache vennero, o numerate direttamente, oppure scritte per mezzo di una leggera leva diretta sopra la carta affumicata di un cilindro girante.

Da un certo numero di esperienze in cui il siero era stato o iniettato nel sacco linfatico dorsale della rana, o applicato direttamente sul cuore risulta che il cuore di rana presenta una notevole resistenza all'azione tossica del siero di sangue di tinca; instando però con alte dosi sempre

crescenti si ottiene una diminuzione progressiva regolare nel numero e nell'ampiezza di ogni singolo battito cardiaco, finchè la leva non traccia più nel cilindro che qualche rara e impercettibile ondulazione.

Esperienza XVIII.

Ho esperimentato pure lo siero di sangue di tinca nei nervi periferici di animali a sangue freddo. Gli animali si preparavano col solito metodo GALVANI e si provava l'eccitibilità dolla slitta DUBOIS REYMOND dopo aver applicata direttamente sul nervo carta bibula imbevuta di siero.

Dalle mie esperienze potei notare che nell'intossicazione da siero di sangue di tinca in un primo periodo e per dosi non troppo forti aumenta l'eccitabilità del nervo stesso, in seguito questa eccitabilità va progressivamente diminuendo; quando le dosi sono un po' forti, non si osserva più il primo periodo di aumentata eccitabilità.

CAMUS e GLEY hanno riconosciuto l'azione distruggitrice dei globuli rossi dello siero di sangue di anguilla (1).

In un nuovo lavoro gli stessi autori studiano molto accuratamente il fenomeno (2), e fra i fatti interessanti posti in luce è degno di nota la differenza di resistenza che presentano i diversi animali all'azione globulicida di questo siero, resistenza che è direttamente proporzionala alla sensibilità generale dell'animale per questo veleno.

A risultati consimili venne lo scorso anno il dott. BUFFA studiando la tossicità del plasma del sangue di lampreda (3). I cani che tra gli animali studiati si mostrano i più sensibili all'azione dello siero di lampreda sono anche quelli i cui globuli presentano la minima resistenza allo siero stesso.

Era naturale che anch'io non trascurassi questa parte del problema, studiando l'azione dello siero di sangue di tinca. I metodi adoperati per determinare la resistenza dei globuli allo siero furono gli stessi usati dai sopra detti autori (4) metodi ormai conosciuti e aduttati da tutti, per cui credo di tralasciarne la minuta descrizione, rimandando per i particolari alle opere sopra citate.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : *De l'action destructive d'un sérum sanguin sur les globules rouges d'une autre espèce animale. Immunisation contre cette action.* Acad. des Sciences. 31 janvier 1898, p. 428.

(2) CAMUS et GLEY : *Recherches sur l'action physiologique du sérum d'anguille; contribution à l'étude de l'immunité naturelle et acquise.* Arch. int. de pharm. et de thér., vol. 5, p. 247, 1898.

(3) EDMONDO BUFFA : *Ricerche sperimentali sulla tossicità del sangue della lampreda* R. Accademia di Medicina di Torino, 9 giugno 1899.

(4) L. c.



Esperienza XIX.

19 Marzo 1900. Cane nero peso 5000 gr.

Temperatura 38°.
Emometria 95.
Globuli rossi 7500000.

Per avere una norma del tasso isotonio si fa una isotonia di prova.

Dopo 24 ore si ha che la soluzione isotonica è al titolo di 0,62 %.

20 Marzo. Si prende il sangue dal labbro e se ne mette 8 goccie per tutti i tubi di 5 serie; una di queste è di controllo, contiene o di siero, le altre contengono siero nelle proporzioni di 1 per 100, 1 per 200, 1 per 500, e 1 per 1000. Il giorno 21 cioè 24 ore dopo si ha il seguente risultato.

Temperatura dell'ambiente 16° centigr.

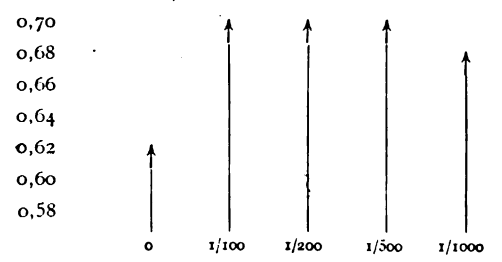
Per la soluzione con o di siero la soluzione isotonica è al titolo 0,62 %.

Per quella che contiene siero in soluz. del 1 % il sangue è sciolto in tutti i tubi.

Per quello con siero al 1/200 è sciolto in tutti i tubi.

Per la soluzione al 1/500 pure sciolto in tutti i tubi.

Per la soluzione con siero al 1/1000 si ha tono isotonico al titolo 0,68 %.



Esperienza XX.

26 Marzo 1900. Cane del peso 13700 gr. Emometria 95.

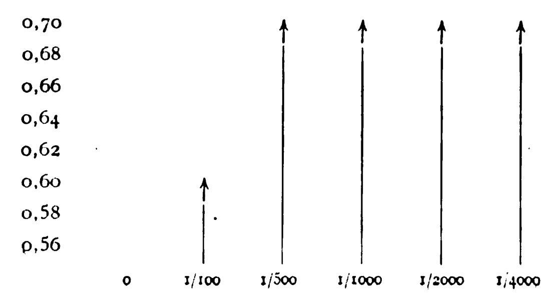
Si aumenta in questo esperimento il titolo della diluzione dello siero e si va fino all' 1/4000.

Preso al solito il sangue dal labbro, so ne mettono 3 goccie per ogni tubo; 24 ore dopo cioè il 27 si esaminano le serie e si hanno questi risultati :

Nella soluzione con o di siero il punto isotonico è al grado 0,60 %.

Nella soluzione con diluzione di plasma al 1/100 è sciolto in tutti i tubi.

In tutte le diluzioni di siero, cioè del 1/500, 1/1000, 1/2000, 1/4000 si trova il sangue sciolto in tutti i tubi.



Esperienza XXI.

21 Marzo 1900.

Coniglio peso 2000 gr.

Emometria	80.
Globuli rossi	5600000.
Isotomia di prova	0,56 %.

22 Marzo 1900.

Il sangue è preso dall'arteria dell'orecchio colla solita pipetta, e si lasciano cadere 3 goccie per ogni tubo delle cinque serie di diluzioni di plasma. Il giorno dopo, trascorse 24 ore si ha temperatura costante dell'ambiente 15°.

Nella soluzione normale il punto isotonico è al titolo di 0,50 %.

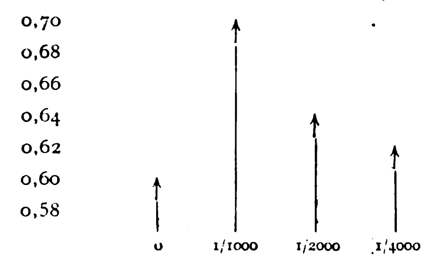
24 Marzo 1900. Si fa una prova dell'isotonia su questo coniglio con diluzioni di plasma, superiori all' 1 per 1000, cioè 1 per 2000 ed 1 per 4000 e il giorno seguente 25, si hanno i seguenti risultati.

Nella soluzione normale con 0 di siero punto isotonico 0,60 %.

Nella diluzione del 1/1000 è sciolto il sangue in tutti i tubi.

In quella con siero al 1/2000 il tasso isotonico è al titolo 0,64 %.

Nella soluzione con siero al 1/4000 titolo isotonico 0,62 %.



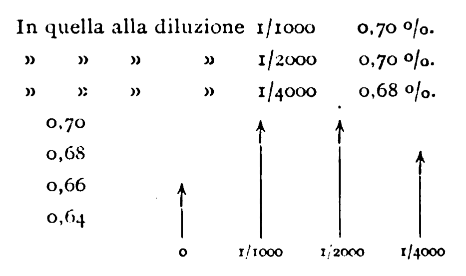
Esperienza XXII.

28 Marzo 1900. Coniglio del peso di 2600 gr. Emometria 100.

Nel coniglio usato precedentemente si era visto che nella diluzione di plasma fino all' 1 per mille si era elevato il tono isotonico; in questa esperienza si procedeva alla isotonia solo con le diluzioni superiori, cioè 1/2000, 1/4000.

Il giorno 29 si hanno questi risultati : titolo isotonico alla soluzione 0,66 % nella serie senza siero.

In quella alla diluzione	1/1000	0,70 %.
» » » »	1/2000	0,70 %.
» » » »	1/4000	0,68 %.



Esperienza XXIII.

Ho voluto studiare le variazioni dell'isotonia nel sangue di un animale sottoposto ad iniezioni ripetute di siero.



Già con altre esperienze precedenti mi ero accertato che l'avvelenamento da plasma dava gli stessi fenomeni sia iniettandolo sotto cute, che direttamente nei vasi; in questo studio si inietta lo siero sotto cute.

23 Maggio 1900. Cane del peso di 5000 gr., pelo nero.

Emometria	95.
Globuli rossi	7125000.
Globuli bianchi	12000.
Isotonia	0,62 %.
Temperatura rettale	38°8.
Pulsazioni	95.
Respiro	18.

Orine normali.

Ore 16,30. Si fa un'iniezione sotto la cute del fianco destro di 5 c.c. di siero.

Non ha presentato fenomeni immediati.

Ore 9. Si mette in gabbia per poter raccogliere le orine.

24 Maggio. Salvo l'aspetto molto stanco e depresso, non diedo fenomeni degn di nota.

25 Maggio. Identiche condizioni.

Temperatura	38°5.
Emometria	65.
Isotonia	0,60.

L'isotonia si è abbassata di due gradi, ma è facile spiegare il fatto pensando che i globuli rossi più deboli furono attaccati dal siero iniettato, mentre invece restarono i più vecchi e robusti così da essere più resistenti all'azione globulicida dello siero.

Ore 10. Si iniettano sotto cute 2 c.c. di siero.

È profondamente depresso.

26 Maggio. Sempre depresso, ma mangia.

Dopo 3 giorni d'anuria le orine emesse sono di 150 c.c. D. 1020 normali.

27 Maggio. Ha aspetto istupidito e muove molto a malavoglia.

Ore 11,55. Si fa un'altra iniezione di plasma sotto la cute del dorso, di 4 c.c.

Ore 17.

Isotonia	0,68.
Emometria	70.
Temperatura	39°8.
Peso	4800 gr.
Polso	152.
Respiro	52.

28 Maggio. Ha perduta tutta la sua vivacità, sta sempre accovacciato, immobile, intontito.

29 Maggio. Nel punto dove furono fatte le iniezioni si formarono due ascessi, che si aprono ampiamente e si lavano abondantemente con permanganato potassico.

È sempre molto depresso, è stupidito.

30 Maggio. Identiche condizioni, mangia poco.

31 Maggio. Abbondante lavatura dei due ascessi che sono quasi guariti.

Isotonia	0,68.
Emometria	65.
Temperatura	38°5.

Le orine presentano esaminate il solito intorbidamento.

1 Aprile. Le orine presentano tanto prima che dopo il trattamento con acetato basico di piombo traccie di zucchero.

5 Aprile. Orine con zucchero.

Gli ascessi sono pienamente guariti, l'animale quantunque ancora un pò depresso si è alquanto ristabilito.

5 Aprile. Orine normali.

Il cane sta abbastanza bene.

A questo punto esaurita la mia provvista di siero e nella assoluta impossibilità di procurarmi tinche vive a causa della sospensione della pesca, ho dovuto sospendere l'esperienza.

Risulta dalle mie esperienze che lo siero di tinca ha una azione globulicida abbastanza spiccata, sia quando venga mescolata in vitro col sangue, sia quando lo si inietta direttamente nell'animale. I cani i quali presentano una maggior sensibilità a questo siero hanno i loro eritrociti meno resistenti di quelli del coniglio, animale meno sensibile all'azione generale dello siero.

L'azione globulicida dello siero di tinca è meno spiccato di quello di anguilla e di lampreda.

Succo muscolare di tinca.

Sperimentai pure nei cani, cavie e rane il succo muscolare di tinca.

22 Novembre 1899.

Da un kgr. e mezzo di tinche, dalle quali già si era estratto il sangue, tolsi con ferri sterilizzati i muscoli caudali e dorsali, anemici. Messi in recipiente sterilizzato vi si aggiunge il peso uguale di soluzione fisiologica; in tutto si ha grammi 424 di miscela. Si lascia macerare per 24 ore a temperatura bassa quindi con torchietto apposito si spreme la miscela e si viene a ricavare 267 gr. di succo di muscolo di tinca.

Esperienza XXIV.

24 Novembre 1899. Cagna botola peso 6200 gr., di buon aspetto.

Emometria	75.
Globuli rossi	5200000.
Temperatura	38°6.
Pulsazione	85.

Orine normali.

Ore 10,40. Scoperta la giugulare sinistra si fa colle solite cautele l'iniezione endovenosa di 240 gr. di siero muscolare.

Si ha quindi 0,20 gr. di sostanza estratta per grammo di soluzione e di questa si iniettano 4 per mille di peso dell'animale.



Ore 10,55. L'iniezione essendosi fatta a bassa pressione è finita senza inconvenienti.

Si pone a terra l'animale ma non si ha alcun fenomeno immediato.

Ore 11,15. La cagnetta presenta molti tremiti fibrillari. Temperatura 37°5.

25 Novembre, ore 10,50. La cagnetta sta bene, mangia ma nella giornata ha vomiti mucosi.

27 Novembre. Dopo tre giorni di anuria si raccolgono le orine 450 c.c. D. 1037. Molta albumina niente zucchero.

28 Novembre. Orine 200 c.c. Molta albumina. D. 1050.

29 » » 400 c.c. » »

30 » » 450 c.c. D. 1025. Albumina.

1 Dicembre. Cane di aspetto normale.

Orine 500 c.c. Poca albumina, traccie di zucchero.

2 Dicembre. Il cane mangia e sta bene.

Orine 200 c.c. normali.

Dal 5 Dicembre al giorno 14 dello stesso mese furono sempre osservate le orine, che oscillarono sempre in quantità tra i 190 e 500 c.c., in densità fra 1020 e 1024 e in tutto il resto si riscontrarono sempre normali.

Il cane ebbe sempre buon aspetto non presentò più nulla di notevole ed il giorno 14 Dicembre si tolse dall'osservazione.

Esperienza XXV.

25 Novembre. Da 1000 gr. di tinche si estrassera 256 gr. di muscoli e si mescolarono con la metà di peso di soluzione fisiologica; il giorno 24 si torchia il tutto e se ne estrae 167 gr. di succo di muscolo, cosicchè si può ritenere che ogni grammo di soluzione rappresenti 2 gr. del miscuglio primitivo.

25 Novembre. Cane mantello nero e giallo, peso 5200 gr.

Emometria	85.
Globuli	5800000.
Polso	87.
Temperatura	38°9.

Ore 10,45. L'iniezione si fa col metodo dell' ipodermoclisi, l'animale è tranquillo.

Ore 11. L'animale è scosso da fremiti muscolari.

Oro 15. Ha aspetto depresso di animale stanco ed ammalato. Porta gli arti posteriori quasi atassici.

27 Novembre. Mangia poco e sta sempre accoccolato.

28 Novembre. Dopo tre giorni di anuria si hanno 140 c.c. di orine che presentano un forte sedimento. Si riscontra albumina ma non zucchero. Ai fianchi presenta delle larghe soluzioni di continuo purulenti, che si lavano abbondantemente.

30 Novembre. Orine dense, sedimento giallastro che contengono albumina ma punto zucchero; le ferite si vanno rimarginando.

5 Dicembre. Il cane è morto nella notte dal 4 al 5.

Necroscopia. Fegato spappolabile, color normale, in diversi punti presenta macchie anemiche estese.

Milza molto oscura, pure con macchie anemiche.

Reni molto anemici, ma si distinguono le due sostanze, friabile, capsula svolgibile.

Intestino, piccole ulceri coperte da muco nell'ultima porzione dell'ileo. Emorragie



sotto mucose. Macchie emorragiche diffuse Vasi del mesenterio iniettati; le ghiandole ingrossate ipertrofiche con grossa ulcera. Il sangue è coagulato.

Esperienza XXVI.

24 Novembre, ore 14,30. Il succo di muscolo ottenuto il giorno 23 Novembre si inietta una cavia di 287 gr.

L'iniezione è di 10 c.c. ed è fatta nei fianchi.

Ore 14,30. La cavia ha dispnea forte, cammina male ed a malavoglia anche eccitata.

27 Novembre. Sempre aspetto ammalato, non mangia, assume una forma globosa, il pelo irto, toccato cade facilmente.

28 Novembre. Si trova la cavia morta.

Dalla necroscopia si può capire che ci troviamo in presenza dei soliti fenomeni intestinali osservati nelle precedenti esperienze. Grande dilatazione ed iniezione dei vasi addominali, fegato scuro, reni da stasi. Intestino ulcerato in diversi punti.

Esperienza XXVII.

24 Novembre, ore 15. Rana del peso di 23 gr. si iniettano di succo muscolare del giorno 23 c.c. 3.

Non si hanno fenomeni d'importanza.

25 Novembre. Pare un pò irrequieta.

27 » La rana fu trovata morta. Dalla necroscopia non si rileva nulla di anormale. Troviamo il fegato un po' ingrossato.

Esperienza XXVIII.

24 Novembre. Si inietta una rana del peso di 14 gr. con 2 c.c. di succo muscolare di tinca; ma nè immediatamente ne in seguito non ha per nulla reagito, dopo 3 giorni si toglie dall'osservazione.

Dal complesso di queste esperienze risulta che lo siero di sangue di tinca iniettato negli animali superiori in dosi relativamente piccole è tossico. La sua tossicità è diversa nelle diverse specie di animali.

Tra gli animali su cui si esperimentò i cani si dimostrarono i più sensibili; dosi di 1 c.c. su un Kgr. danno già luogo ad avvelenamento grave e l'animale non ritorna che dopo pochi giorni in condizione normale.

Dosi di 2 c.c. per Kgr. possono considerarsi come mortali.

La morte poi avviene rapidamente colla dose di 3 c.c.

La tossicitá diminuice pel coniglio; fenomeni gravi di avvelenamento si hanno solo iniettando 3,3 c.c. per Kgr. di animale.

La morte avviene per dosi di 5 c.c. per Kgr. di animale.

I topi presentano una sensibilità anche minore. Allo dase di 3,25 e 5,8 c.c. per kgr. di animale lo siero non ha quasi azione.

Si osservano fenomeni gravi con dosi di 13 c.c. per Kgr. Si ha la morte per dosi di 19,8 c.c. Kgr.

Le rane presentano una resistenza notevolmente superiore a quella

che ho potuto osservare nei mammiferi. Sono necessari almenc 10 c.c. di siero per uccidere un kgr. di rane. L'azione dello siero si mantiene sensibilmente costante nei diversi animali.

Come per il siero di lampreda, nello avvelenamento acuto da siero di sangue di tinca, sono i fenomeni dovuti al sistema nervoso quelli che richiamano maggiormente l'attenzione. Depressioni, tremiti, scosse muscolari, atassia, paralisi. Non mancano i sintomi di sofferenza da parte dell'apparecchio gastroenterico, vomito, diarrea sanguigna. Ma è nell'avvelenamento subacuto che questi fenomeni si svolgono meglio e pigliano il sopravvento su quelli di ordine nervoso.

La pressione del sangue diminuisce notevolmente e se le dosi di siero impiegato sono un pò rilevanti questa diminuzione è rapidissima, pure non escludendosi che lo siero eserciti un'azione diretta sul cuore, come tendono a dimostrare le esperienze eseguite sullle rane; il rapido abbassarsi della pressione va attribuito in gran parte alla dilatazione vasale ed essenzialmente a quella dei vasi addominali.

Le contrazioni cardiache (nelle rane) diminuiscono di numero e di ampiezza sotto l'azione dello siero ma in modo lento e graduale. La notevole diminuzione della frequenza del polso osservata per dosi un pò alte nei cani può lasciar luogo a credere che lo siero eserciti la sua azione anche sulle terminazioni del vago. Disgraziatamente, come ho già accennato nel corso del lavoro, per mancanza di materiale, si dovettero interrompere le ricerche in proposito.

Sui nervi degli animali a sangue freddo lo siero agisce aumentando per un breve periodo l'eccitabilità, la quale poi va discendendo fino al disotto della norma.

L'eccitabilità del midollo spinale è diminuita; la conducibilità diretta è conservata, ma molto diminuita, mentre cessa rapidamente la conducibilità incrociata.

Il sangue dell'animale iniettato non coagula.

Sui globuli rossi del sangue lo siero di tinca esercita una notevole azione distruggitrice. Questa azione la si può osservare tanto in vitro quanto nell'animale, studiando la resistenza dei globuli prima e dopo l'iniezione del siero.

La resistenza degli eritrociti è diversa nei diversi animali, quanto più essi si mostrano sensibili allo siero, alrettanto minore è la resistenza dei loro globuli all'azione globulicida dello siero stesso.

La temperatura dell'animale iniettato diminuisce subito dopo l'iniezione.

Da parte dell'apparecchio gastro-enterico abbiamo sintomi di sofferenza grave; vomito ripetuto di muco sanguinolento, abbondanti scariche diarroiche, che nei casi gravi diventano pure muco sanguinolenti, per venire poi in qualche caso puramente sanguigne.

Quando l'animale non muore in seguito all'iniezione di siero, dopo un periodo di anuria di una durata costante di circa 3 giorni si ha emissioni di orine albuminuriche contenenti sempre glucosio.

La glicosuria è transitoria, non dura oltre i tre o quattro giorni e cessa contemporaneamente all'albuminuria; bastano dosi molto leggiere di siero per dare glicosuria.

La durata del fenomeno non pare in rapporto colla dose, e si può osservare più volte nello stesso animale ripetendo le iniezioni di siero.

I reperti anatomo-patologici degli animali morti e sacrificati dopo iniezioni di siero presentano una notevole costanza; variano nell'intensità, ma non nella essenza loro.

Lesioni gravi, eccezione fatta per i reperti da iniezione vasale non si hanno che da parte dell'apparecchio gastro-enterico.

Il fegato si presenta constantemente oscuro, congesto, facilmente spappolabile.

Lesioni di maggiore importanza si riscontrano nel pancreas, dove oltre alla grande iniezione vasale, è facile osservare emorragie, essenzialmente al corpo ed alla coda.

Lo stomaco si presenta sempre enormemente iniettato, la mucosa sempre arrossata e talora sede di emorragie puntiformi massimamente alla regione pilorica.

Le lesioni più gravi si riscontrarono lungo tutto il tratto intestinale.

I vasi mesenterici si presentarono sempre molto iniettati; alterate le ghiandole mesenteriche.

Nella mucosa intestinale si osservarono alterazioni varie.

Essa era sempre tumefatta, si presentava in tutti i gradi dell'iperemia, ed era ricoperta da una spessa patina; si osservano ulceri circondate da aloni emorragici.

La sede di predilezione e dove questi fatti erano in grande evidenza erano la regione pilorica dello stomaco, il tenue, massimamente nell'ultima porzione, ed il retto.

Le emorragie erano poi numerossime, abbastanza estese, e il più delle volte puntiformi.

La milza non si trovò mai ingrossata; qualche volta era oscura, congesta.

Nei reni non si ebbero in genere alterazioni importanti, per lo più erano congesti, reni da stasi.

Le poche iniezioni praticate con succo muscolare di tinca, ci danno un quadro fenomenologico molto simile a quello che si ottiene iniettando lo siero di sangue.

Importante è il fatto che la tossicità di questo succo muscolare è molto bassa, inferiore non solo allo siero di sangue dello stesso animale, ma, ed è ciò che essenzialmente mi preme di far notare, molto inferiore alla tossicità dei succhi dei'muscoli di diversi animali, e dei succhi dei diversi organi riscontrati dagli autori che si occuparon di questo argomento. (Foa e Pellacani(1), Pellacani(2), Vassale e Sacchi(3), Vassale e Rossi(4).)

Sento il dovere terminando questo mio lavoro di ringraziare il prof. P. Giacosa per i consigli dei quali sempre mi fu largo, e specialmente il prof. L. Scofone che tanto amorevolmente mi fu sapiente guida e forte aiuto durante tutto il corso delle esperienze, e tutti i miei compagni di laboratorio che mai mi negarono la loro cooperazione.

(1) Foa e Pellacani: *Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche esercitate da alcuni organi freschi.* Archivio per le Scienze mediche, vol. VII, pag. 159.

(2) Pellacani: *Intorno agli effetti tossici delle diluzioni acquose degli organi freschi introdotte nell'organismo di alcuni animali.* Archivio per le scienze mediche, vol. III, n. 24.

(3) Vassale e Sacchi: *Sulla tossicità dei tessuti scottati.* Riforma medica, 1893, vol. 4.

(4) Vassale e Rossi: *Succo dei muscoli affaticati.* Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale. Reggio Emilia, 1893, fascic. 3.



Laboratorio di Farmacologia e Iatrochimica della R. Università di Torino (Diretto dal Prof. P. Giacosa).

Sulla pretesa volatilità del calomelano alla temperatura di 37°. Potere riduttore dei tessuti animali sul calomelano e sugli altri composti mercurosi

ESPERIENZE DEL

Dott. Marco SOAVE,
Assistente.

In un lavoro « Sull'Assorbimento del Mercurio attraverso la Pelle » il Dott. G. Piccardi (1) si preoccupa di vedere se « il calomelano o mescolato ad un eccipiente, grassoso, o sospeso nella traumaticina, tenuto per un certo tempo alla temperatura del corpo umano, dia luogo a sviluppo di vapori mercuriali ».

L'A. si serve nelle sue osservazioni della nota reazione del mercurio sul cloruro d'oro; e cioè che i vapori mercuriali, venendo a contatto con una goccia di cloruro d'oro posta su un pezzo di porcellana, riducono l'oro formando delle macchie, linee o circoli violetti, bleu o rosei e, se sono abbondanti, sottili granuli di oro lucente. Su questa reazione è fondato il metodo di ricerca del mercurio nelle urine del Brugnatelli.

Il Piccardi opera nel modo seguente : in tre scatole di vetro a chiusura ermetica pone rispettivamente; nella prima accanto alla porcellana col cloruro d'oro, un vetrino da orologio contenente mercurio metallico; nella seconda un vetrino con calomelano in polvere; nella terza che doveva servire di controllo, soltanto il pezzo di porcellana con una goccia di cloruro d'oro.

(1) Giornale Italiano delle malattie Veneree e della Pelle. Fasc. VI. 1898.



Le tre scatole sono poste in termostato alla temperatura di 37° ed esaminate dopo mezz'ora.

La reazione data dal calomelano non poteva essere più *caratteristica ed era intensa presso a poco come quella del mercurio metallico,* mentre nella terza scatola il cloruro d'oro conservava perfettamente la sua colorazione gialla.

Egli ripete l'esperienza per la pomata mercuriale (1p. di Hg per 3 di sugna); per la pomata al calomelano (1p. di calomelano per 4 di sugna); per il calomelano in traumaticina (1p. di calomelano su 10 di traumaticina). Le sostanze erano distese su vetrini porta-oggetti e in tal modo collocate accanto al cloruro d'oro e tenute un tempo eguale nel termostato.

Anche qui la reazione è stata carateristica e costante e per ordine di intensità veniva prima quella prodotta dall'unguento mercuriale, poi quella della pomata al calomelano, *con poca differenza dalla prima,* infine quella del calomelano e traumaticina, alquanto più debole delle precedenti.

Dimostrato così che, tanto dalla pomata al calomelano, come dalla sospensione di calomelano e traumaticina, alla temperatura del corpo umano possono sprigionarsi *vapori mercuriali quasi come dall'unguento mercuriale,* l'A. passa alle esperienze cliniche su ammalati affetti da manifestazioni oculari di sifilide. Le esperienze sono eseguite nella clinica oculistica di TORINO.

In una prima serie di esperienze, sull'avambraccio di alcuni pazienti e direttamente sulla cute viene spalmato rispettivamente l'unguento mercuriale e l'unguento al calomelano in uno strato dello spessore di un soldo, applicandovi sopra uno strato di garza; in altri si pennelleggia tutta la superficie dell'avambraccio con calomelano e traumaticina. In tutti poi la medicazione veniva chiusa ermeticamente con un sacco di caucciù che si allacciava con una benda al di sopra dell'avambraccio, in modo che fosse assolutamente impossibile la fuoruscita di vapori mercuriali.

Per i pazienti della seconda serie i preparati venivano spalmati fra due strati di garza e si applicavano su un doppio manicotto di fil di ferro, il quale impediva in modo assoluto il contatto della medicazione con la pelle. Il tutto veniva al solito ricoperto dal sacco impermeabile.

Le applicazioni venivano fatte alla sera, mentre gli ammalati andavano a letto e nell'ambiente non esistevano in modo assoluto vapori mercuriali; e per assicurarsi di ciò l'A. aveva cura di porre sul tavolino da notte accanto agli ammalati, il pezzo di pocellana con una goccia di cloruro d'oro.

L'A. praticava la ricerca del mercurio nelle urine degli ammalati prima di cominciare le esperienze, tutti i giorni consecutivi durante le

applicazioni, e in qualche caso ancora per un certo tempo dopo le applicazioni.

E qui l'A. descrive brevemente alcuni fra i metodi abitualmente impiegati in questo genere di ricerche, e preferiti dai clinici, perchè facilmente praticabili, rapidi e dotati di una grande sensibilità: Metodo di Almen modificato da Schilberg, metodo di Brugnatelli, metodo di Jolles.

In tutti i casi, e coi metodi sopraccennati, egli riesce a dimostrare la presenza del mercurio nelle urine dei pazienti, *già dopo la prima e la seconda applicazione.*

Il risultato dell'esame chimico era poi confermato dai risultati terapeutici favorevoli che si osservavano negli ammalati sottoposti ai diversi trattamenti.

L'A. conclude quindi che « *il calomelano evapora alla temperatura di 37°, presso a poco come il mercurio metallico; esso quindi sotto forma di vapore, sia attraverso alla cute sia per la via polmonare, può penetrare nell'organismo* » (1).

Il lavoro dell dott. Piccardi che ho riassunto alquanto distesamente mi veniva comunicato mentre io stavo esaminando, per preghiera del Dott. Rinaldo Bovero, campioni di urine di individui sottoposti a cure mercuriali, talora molto energiche; e le analisi già fatte erano molto numerose.

Il metodo da me impiegato era quello classico di Fresenius-Babo, di distruzione cioè della sostanza organica col cloro nascente ($KClO_3 + HCl$) e precipitazione con corrente di acido solfidrico; metodo universalmente addottato nelle analisi chimico-legali per la ricerca dei veleni metallici, in presenza di sostanza organica.

In qualche esperienza in bianco, nella quale venne aggiunto all'urina del sublimato corrosivo, nella proporzione di milligrammi 1 per litro (corrispondente a milligrammi 0,7 di metallo) la presenza del mercurio ha potuto, mediante tale procedimento, essere dimostrata con tutta evidenza; ciò che dimostra che si possono riconoscere anche nell'urina traccie minime di mercurio.

Nelle analisi delle urine in esame si procedeva su quantità che potevano variare da 500 a 1000 a 1500 fino a 2000 c.c. Comparativamente

---

(1) Come si vede l'A. parla ora di vapori mercuriali che si sprigionano quasi come dall'unguento mercuriale, ora di calomelano che si evapora come il mercurio metallico; le due espressioni avrebbero dunque per il D. Piccardi lo stesso significato, benchè si tratti in un caso di vapori di Hg, nell'altro di ipotetici vapori di $Hg_2 Cl_2$.



si faceva, il più delle volte, anche l'esame coi metodi sopra menzionati, che chiamerò clinici, perchè adottati nelle cliniche. Prima della analisi, le urine si lasciavano sedimentare per l'esame microscopico e si saggiavano per la ricerca dell'albumina.

Dal diario del dott. BOVERO risulta che le urine esaminate appartenevano ad individui sifilitici, trattati coi più svariati metodi (frizioni mercuriali, frizioni di calomelano, iniezioni di sublimato, di calomelano, di salicilato di mercurio, cura interna con protojoduro di mercurio, etc.) in epoche più o meno avanzate di cura, cura condotta in genere coi migliori esiti terapeutici, ad eccezione di un caso (sifilide secondaria) nel quale, pochi giorni dopo la 40ª iniezione di sublimato, si ebbe un accesso di sifilide cerebrale gravissimo. Si noti che le urine di questo individuo, esaminate dopo la 30ª iniezione di sublimato, avevano dato una spiccatissima reazione di mercurio; precedentemente non erano state analizzate.

Fatte poche eccezioni, le urine analizzate tanto col processo FRESENIUS-BABO come coi processi clinici dimostrarono di non contenere traccia di mercurio; contrariamente ai risultati ottenuti dalla maggioranza dei Clinici, compreso il dott. PICCARDI, i quali affermano che il mercurio si può svelare nelle urine, già dopo la prima e la seconda applicazione terapeutica di composti mercuriali.

Questo fatto e considerazioni di altra natura hanno indotto il dott. GOLA, allora allievo dell'Istituto e che gentilmente mi coadiuvava nelle analisi, a studiare più a fondo e sistematicamente la questione del comportamento del mercurio nell'organismo.

Il lavoro del GOLA che si sta ora pubblicando(1), ricco di esperienze sugli animali e sull'uomo, studia innanzi tutto la localizzazione del mercurio nei diversi organi in seguito ad avvelenamento acuto per iniezione e per via gastrica; per avvelenamento subacuto per via polmonare; avvelenamento lento per iniezioni. E qui mi piace notare che l'A. riesce a dimostrare che il mercurio si trova localizzato nella parte nucleare dei tessuti, fatto quasi contemporaneamente confermato da altri autori in Francia(2).

Delle vie di eliminazione è specialmente studiata quella per le orine e quella per le feci, come pure sono riferite alcune esperienze sulla questione del passaggio del mercurio nel feto.

(1) Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VII, fasc. III et IV.

(2) H. STASSANO : Comptes rendus, T. CXXX, p. 1780 (25 Giugnio 1900); T. CXXXI, p. 72 (2 Luglio 1900).



Nel lavoro è riassunta e citata molto accuratamente tutta la letteratura dell'argomento.

Il Gola si è servito nelle sue ricerche esclusivamente del metodo FRESENSIUS-BABO sopra menzionato, il quale del resto era il solo che si prestasse per le sue svariate ricerche sulle orine, sui tessuti, sulle feci etc.

Più o meno puro il cloruro mercuroso è un prodotto usato da molto tempo in medicina sotto il nome di calomelano. Pare sia stato ottenuto da OSWALD CROLL nel 1608 e da BEGUIN nel 1609. H. DAWY per primo (1809-1810) ne determina la natura e la composizione chimica e molti autori si occupano in seguito di tale composto, senza che venga mai fatto cenno della sua capacità ad evaporare a bassa temperatura. Nè di questa proprietà si trova menzione nei trattati e nelle enciclopedie di chimica.

La questione se al cloruro mercuroso convenisse la formola HgCl ovvero Hg_2Cl_2 è stata per molto tempo discussa. Ammettevano alcuni autori che il calomelano evaporandosi (s'intende a temperatura elevata) non subisse dissociazione di sorta, mentre altri asserivano che esso si scinde in $Hg + HgCl^2$. Il valore della densità di vapore su cui non vi era disacordo, poteva corrispondere tanto ad HgCl quanto ad $Hg + HgCl_2$. Anche nei lavori dove sono registrate le ricerche di questa natura, non si parla mai della capacità del calomelano di evaporare a bassa temperatura.

WALTER HARRIS e VICTOR MEYER hanno fatto anzi, durante il corso delle loro esperienze sull'argomento sópra accennato, numerose determinazioni aventi lo scopo di stabilire la rapidità colla quale il calomelano alle diverse temperature si volatilizza.

Operavano, riscaldando un tubo di vetro contenente il calomelano in bagno apposito a temperatura costante per 5 minuti, lasciavano raffreddare, tagliavano la parte superiore del tubo e pesavano il calomelano depositato sulle pareti. Gli A. riferiscono i valori trovati non come assoluti ma come molto approssimativi; a 125° la sostanza volatilizzatasi è uguale a 0 milligr.

a 150° essa corrisponde a 2 milligrammi
a 175° » » a 4 »
a 200° » » a 8 »

e così via con proporzione crescente col crescere della temperatura (1).

Ho voluto tuttavia ripetere le esperienze del PICCARDI operando nelle condizioni da lui indicate. Distendevo cioè sul fondo di apposite scatole di vetro, capaci di essere ermeticamente chiuse, uno strato di calomelano

(1) Berichte d. D. chem. Gesellschaft. Jahrg. XXVII, p. 1482.



in polvere; un piccolo trepiede in vetro sorreggeva un pezzo di porcellana, sulla quale veniva posta una goccia di soluzione di cloruro d'oro.

Così preparate e chiuse, le scatole erano portate in termostato a 37° fuori dell'influenza della luce. L'esperimento veniva talora prolungato per molte ore e in questo caso, occorrendo, si sostituiva sul pezzo di porcellana l'acqua evaporatasi, in modo da ridisciogliere il residuo cristallino di cloruro d'oro.

Ogni volta era fatta contemporaneamente una prova in bianco, mettendo nello stesso termostato e per un tempo eguale, una scatola vuota dove veniva collocato il pezzo di porcellana colla soluzione di cloruro d'oro.

Le numerose prove così eseguite hanno dato costantemente lo stesso *risultato negativo,* in quanto chè non *si ebbe mai traccia di riduzione del cloruro d'oro.*

La soluzione di cloruro d'oro impiegata era all' 1 %; il calomelano purissimo, preparato appositamente da me col metodo indicato dalla Pharm. Uff., per riduzione del bicloruro di mercurio mediante l'anidride solforosa; lavato e seccato accuratamente all'oscuro e a bassa temperatura.

Il calomelano del commercio è spesse volte impuro per la presenza di mercurio metallico, e ciò per difetto di preparazione, se ottenuto ad esempio per sublimazione dalla miscela di cloruro mercurico e mercurio; o perchè mal conservato, specialmente se non completamente secco e al riparo dalla luce:

$$Hg_2Cl_2 = HgCl_2 + Hg.$$

Qualche campione espressamente da me esaminato conteneva traccie appena svelabili di mercurio metallico: qualche altro campione ne conteneva quantità più rilevanti, e in questo caso invece di essere perfettamente bianco aveva aspetto grigiastro.

I pezzi di porcellana sulla quale veniva posto il cloruro d'oro erano purificati mantenendoli immersi in una soluzione di acido cromico; immediatamente prima dell'uso, si lavavano con acqua distillata e si calcinavano, in modo da distruggere ogni traccia di sostanza organica che potesse esservi aderente.

È nota infatti la facilità colla quale il cloruro d'oro può essere ridotto e alterato da un numero grande di sostanze organiche: alterazione che è resa anche più energica dall'azione concomitante della luce.

È probabile che il D. PICCARDI non si sia preoccupato di eliminare tutte queste cause di errore alle quali ho accennato e che ad esempio, egli si sia servito senz'altro dei preparati commerciali: il che spiega anche i

risultati analoghi ottenuti nelle cliniche e dovuti spesso a insufficiente preparazione chimica.

Ho accennato precedentemente alla alterazione spontanea del calomelano per la quale esso si scinde in $HgCl_2$ e Hg quando non sia conservato convenientemente al riparo della luce specialmente. È la stessa dissociazione che subisce quando sia ripetutamente sublimato o fatto bollire con acqua o con alcool o lasciato in contatto per lungo tempo con alcune sostanze organiche, quali ad esempio, lo zucchero di canna, come puó avvenire in alcune preparazioni farmaceutiche speciali, massime se in presenza di umidità.

Ho giudicato conveniente per conseguenza di ripetere le esperienze nel modo gia descritto, anche sulla pomata al calomelano : era da vedersi se il calomelano nelle condizioni speciali nelle quali si trova, finissimamente diviso in contatto intimo colla materia grassa, non potesse facilmente alterarsi dando appunto vapori mercuriali così come afferma il Piccardi.

Alcune esperienze vennero fatte con pomate al calomelano (10—20 %) preparate con sugna, depurata appositamente da me in laboratorio : altre con pomate allo stesso titolo e fatte preparare alla farmacia Masino di questa città (1).

Le pomate erano impiegate per lo esperimento talora allo stato fresco, talora dopo 15—20—30 giorni da che erano state confezionate. Si distendevano sul fondo delle scatole di vetro, dove erano pure collocati i soliti pezzi di porcellana con il cloruro d'oro e che chiuse ermeticamente si mantenevano poi in termostato per molte ore consecutive alla temperatura di 37°, che era sufficiente a fondere in uno strato omogeneo le pomate stesse.

Contemporaneamente si facevano le prove in bianco mettendo in termostato scatole con semplice sugna depurata e altre col solo pezzo di porcellana, sul quale stava la soluzione di cloruro d'oro.

In tutti i casi e per quanto si prolungasse l'esperimento *non si ebbe mai traccia di riduzione nel cloruro d'oro;* l'aspetto delle macchie era perfettamente uguale, tanto nelle prove colle pomate al calomelano, come nelle prove colla sugna depurata, o in quelle dove non erano contenuti nelle scatole altro che i pezzi di porcellana col cloruro d'oro.

La sostanza grassa delle usuali pomate al calomelano *non ne provoca*

(1) Mi piace qui ricordare a titolo di onore che il calomelano fornitomi in questa circostanza dalla Regia Farmacia Masino corrispondeva perfettamente a tutti i caratteri di purezza richiesti.



dunque la decomposizione : esso non dà, in queste circostanze, traccia di vapori mercuriali e quindi i risultati terapeutici favorevoli segnalati dal PICCARDI *debbono ascriversi a mercurio entrato in circolo per altro mecanesimo.*

È noto da molto tempo che i tessuti animali durante la vita o *in vitro* sono capaci di provocare in corpi ben definiti e stabili delle modificazioni profonde quali si possono avere soltanto in seguito all'azione di agenti chimici o fisici più o meno energici.

Un infuso fresco di pancreas sdoppia la salicina, facendole assorbire una molecola di acqua, in glucosio e saligenina, e allo stesso modo provoca la decomposizione dell'amigdalina in glucosio, aldeide benzoica e acido cianidrico.

I lavori di NENCKI e della sua scuola hanno dimostrato che gli eteri dei vari fenoli, dei quali è tipo il salolo, sono facilmente decomposti anche all'infuori dell'organismo, dai varii tessuti, dal pancreas, dal fegato, dai muscoli, dalla mucosa intestinalo e dello stomaco etc.

La stessa decomposizione subiscono come ho dimostrato io stesso(1) l'anisato di fenolo, il carbonato di β naftolo, il carbonato di eugenolo, il carbonato di guaiacolo e il carbonato di fenolo; è notevole che, contrariamente a quanto succede per i carbonati metallici, questi carbonati aromatici, resistono invece agli acidi minerali anche concentrati.

A. GAUTIER, BOKORNY, BINZ hanno dimostrato che i tessuti animali possono ridurre *in vitro* l'acido arsenico, delle soluzioni diluite di acido solfoindigotico, possono trasformare i iodati, i bromati alcalini in ioduri e bromuri, etc. E. ABELOUS ed G. GERARD provano che anche i nitrati alcalini, nitrato di potassio, nitrato di ammonio, possono essere ridotti in nitriti; che il bleu di metilene può essere decolorato e che è possibile avere dell'aldeide buttirrica a spese dell'acido butirrico; essi dimostrano pure nei tessuti animali e precisamente nel rene del cavallo, la proprietà inversa, quella di ossidare cioè i nitriti in nitrati (2).

Si tratti di azione idrolittica, riducente od ossidante, queste attività speciali dei tessuti animali (e vegetali) sono dovute, come sapiamo oramai, alla presenza di fermenti solubili, analoghi a quelli più comunemente noti, capaci ad esempio, di trasformare l'amido in zucchero o l'albumina in peptoni o di saponificare i grassi.

---

(1) SOAVE : *Nota sul comportamento nell'organismo di alcuni eteri aromatici.* Gior. R. Academia di Medicina di Torino Anno LIII, p. 927. In questo lavoro è citata la letteratura dei lavori di NENCKI e suoi allievi.

(2) C. r. T. CXXVIII, p. 319, 687, 1043; T. CXXIX, p. 56, 164, 1023.

Avendone l'opportunità ho creduto conveniente fare alcune esperienze per studiare appunto l'azione dei tessuti animali sul calomelano; e poichè avevo stabilito che la pomata al calomelano non dà traccia di vapori riduttori del cloruro d'oro, mi sono servito dello stesso preparato e dello stesso modo di sperimentare anche nelle prime prove coi tessuti animali.

Metto in termostato a 37° tre delle solite scatole di vetro; l'una contiene distesa sul fondo 10 gr. di pomata al calomelano al 10 %; la seconda contiene 10 gr. di pomata al sublimato corrosivo pure al 10 %; la terza contiene 10 gr. della sugna depurata colla quale si erano confezionate le pomate stesse. In ogni scatola, sorretto dal trepiede di vetro, era il solito pezzo di porcellana colla solita goccia di cloruro d'oro.

L'aspetto della macchia di cloruro d'oro, dopo 24 ore, è perfettamente uguale nelle singole prove, vale a dire non si nota in nessuna di esse traccia di riduzione.

A questo punto s'introduce in ognuno dei vasi, mescolandoli intimamente colla pomata, del tessuto muscolare, tolto dalla coscia di un coniglio appena ucciso. La sostanza è finamente triturata e se ne impiegano gr. 5 per vaso. Si rinnova la soluzione di cloruro d'oro sui singoli pezzi di porcellana e si rimette il tutto nel termostato.

Dopo tre ore è già visibile una alterazione insolita nel cloruro d'oro della scatola contenente la pomata al calomelano : l'alterazione va via aumentando di intensità e dopo 24 ore si osserva la formazione di una vera polvere nero violacea, specialmente al margine della macchia.

Il cloruro d'oro della scatola contenente la pomata al sublimato è perfettamente inalterato, come pure quello della prova in bianco colla sugna depurata.

Una seconda prova ripetuta colle stesse norme sopra descritte dà il medesimo risultato.

La presenza del tessuto muscolare nella pomata al calomelano provoca dunque delle modificazioni tali per cui si mettono in libertà prodotti volatili, capaci di ridurre intensamente il cloruro d'oro.

Si trattava ora di accertare se il fatto fosse dovuto a fenomeni di riduzione, per i quali il calomelano desse origine a mercurio metallico.

Modifico quindi il modo di esperimento, introducendo gr. 20 della pomata al calomelano, in una boccetta Erlenmeyer a fondo largo, della capacità di 150 c.c. all'incirca.

Chiudo la bocca della boccetta con tappo di sughero al quale è innestata una laminetta d'oro che viene ad essere così sospesa nella parte centrale della boccetta stessa.



Una seconda boccetta è preparata nello stesso modo pure con pomata al calomelano, e finalmente una terza con sugna depurata.

Le tre boccette sono poste in termostato. Dopo 24 ore le laminette d'oro non presentavano traccia alcuna di alterazione.

In una delle boccette (*a*) contenente la pomata al calomelano e in quella della sugna depurata (*b*) introduco allora del tessuto muscolare finamente triturato, tolto come nel caso precedente dalla coscia di un coniglio. L'altra boccetta (*c*) con pomata al calomelano doveva servire come termine di confronto ed è rimessa tal quale, quindi, in termostato insieme con le due prime.

Dopo 4 ore da che si è iniziata l'esperienza, sulla lamina d'oro della boccia (*a*) contenente la pomata al calomelano mescolata col tessuto muscolare, sono evidenti i segni di un principio di amalgamazione, con macchie bianco grigie-sparse qua e là; dopo 16 ore l'amalgamazione si è estesa a tutta la porzione inferiore della lamina che è completamente bianca.

Le lamine delle altre due boccie invece continuano a mantenersi assolutamente inalterate.

La laminetta d'oro amalgamata, riscaldata cautamente in un tubetto di vetro chiuso ai due capi, da abbondanti goccioline di mercurio metallico, riconoscibili facilmente con una lente di ingrandimento, e radunate nella parte del tubo non riscaldato.

Il contenuto della boccia (*a*) (pomata al calomelano e tessuto muscolare) lo tratto ripetutamente con etere in modo da asportare quasi completamente la materia grassa. Il residuo, composto quasi esclusivamente di tessuto muscolare e che non presentava traccia di alterazione, lo tratto pure ripetutamente con acqua fredda, filtro e sul liquido, svaporato, procedo alla ricerca del mercurio, distruggendo la sostanza organica con cloro e precipitando poi il mercurio con la corrente di acido solfidrico. Il risultato è positivo e la presenza del mercurio è svelata in modo assai evidente colle reazioni speciali del mercurio stesso.

Nell'etere che ha servito alla estrazione della materia grassa della pomata non si è trovato traccia di mercurio.

Questa esperienza prova che il calomelano per azione della sostanza organica si transformò in un composto che è solubile in acqua e che è probabilmente cloruro mercurio $HgCl_2$. Se si sia prima formato albuminato di mercurio e questo sia ripassato in soluzione acquosa forse sotto l'influenza del cloruro sodico dei tessuti è ciò che in questo caso non potei decidere.



Tralascio per brevità la descrizione particolareggiata delle altre esperienze, condotte analogamente a quelle più sopra descritte. La mucosa gastrica, la mucosa intestinale, il fegato, il polmone, il rene, decompongono più o meno energicamente il calomelano così come fa il tessuto muscolare. Lo stesso si dica dell'albumina fresca : in una esperienza colla albumina d'uovo liquida, la amalgamazione della lamina d'oro era già evidente dopo 2 ore e marcatissima dopo 5 ore; colla stessa albumina coagulata, la amalgamazione era appena percettibile dopo 9 ore da che si era iniziata l'esperienza.

Anche il sangue decompone allo stesso modo il calomelano; agisce più rapidamente e più intensamente il sangue defibrinato. In una esperienza con sangue intiero tolto direttamente dalla vena di un cane, la amalgamazione della lamina d'oro non incominciò ad essere visibile, anche qui prima di 9 ore, mentre era evidente, dopo 3 ore, nella boccetta contenente lo stesso sangue defibrinato.

Parallelamente alle esperienze con calomelano erano fatte le esperienze con sublimato, le quali hanno dato constantemente risultato negativo, così come si ebbe nella esperienza più sopra ricordata, dove come reagente era ancora impiegato il cloruro d'oro. Con o senza la presenza di tessuti animali, non si ebbe mai traccia di amalgamazione sulle lamine d'oro nelle prove instituite col cloruro mercurico.

Invece delle solite boccette Erlenmeyer nelle quali la laminetta d'oro era sospesa mediante il tappo di chiusura, molte volte l'esperienza era modificata nel modo seguente : Si metteva in termostato un matraccio di vetro della capacità di 500 c.c. all'incirca, contenente il calomelano in polvere o la pomata, con o senza la presenza di tessuto animale, su cui si voleva sperimentare. Il matraccio era chiuso con tappo a due fori attraversati da due tubi di vetro piegati ad angolo retto e dei quali uno arrivava nel matraccio fino alla parte mediana di esso. Le porzioni orrizzontali dei tubi di vetro, per convenienti aperture nel coperchio del termostato, venivano all'esterno.

Era così possibile far passare mediante un aspiratore attraverso al pallone contenente la sostanza in esperimento una lenta e continua corrente d'aria.

Questa, prima di arrivare al matraccio, veniva purificata facendola attraversare due boccie, ripiene, la prima, di soluzione concentrata di potassa caustica, la seconda, di potassa caustica a bastoncini.

All'uscita dal matraccio l'aria incontrava nella porzione orizzontale



del tubo di vetro, tre lamine d'oro disposte l'una successivamente all'altra, e quindi altre due boccie con potassa caustica purissima, la prima a bastoncini, la seconda in soluzione al 30 %.

Questa disposizione permetteva di accertare se, oltre ai vapori mercuriali che si amalgamavano sulle lamine d'oro, si metteva in libertà durante l'esperienza, qualche composto volatile di mercurio e in quale stato di ossidazione. I composti al massimo sarebbero stati trasformati dalla potassa in ossido giallo di mercurio HgO; i composti al minimo in ossido nero Hg_2O.

Gr. 40 di pomata al calomelano rimangono per due giorni consecutivi nel termostato che segna 38° e passano durante questo periodo di tempo litri 48 di aria, senza che si abbia traccia di amalgamazione sulle lamine d'oro. Si interrompe a questo punto l'esperienza e si introducono nel pallone gr. 20 di tessuto muscolare finamente triturato. Ripresa l'esperienza, si trova dopo 24 ore, nel quale tempo erano passati 20 litri di aria, che la prima delle lamine d'oro era marcatamente amalgamata specialmente nella parte interna, mentre non si aveva traccia di amalgamazione sulla superficie in contatto col vetro. Dopo 48 ore, la amalgamazione si era fatta anche più intensa, e questa volta con traccie visibili anche sulla superficie esterna. La seconda delle lamine d'oro non aveva quasi traccia di amalgamazione.

Il colore bianchissimo della potassa solida in pezzi non è menomamente alterato e così non è alterato il colore della soluzione di potassa della seconda boccia : l'una e l'altra si dimostrano assolutamente esenti da traccie di cloro.

Gr. 30 di calomelano in polvere, perfettamente secco non danno, dopo 3 giorni, traccia di amalgamazione e non alterano menomamente la potassa caustica. Vi si aggiungono a questo punto 100 c.c. di acqua distillata e si riprende l'esperienza. Dopo 24 ore, la prima lamina d'oro dà segni evidenti di amalgamazione, la quale non progredisce anche prolungando per 3 giorni consecutivi l'esperimento. La potassa caustica non è punto alterata e non dà reazione di cloro.

Si introducono a questo punto nel pallone gr. 20 di tessuto muscolare finamente diviso e si toglie la prima delle lamine d'oro che porta, come si disse, traccie di amalgamazione. Dopo 12 ore da che l'esperienza è ripresa, è ricomparsa la amalgamazione già molto sensibile sulla lamina d'oro, amalgamazione che si fa via via più intensa, senza che anche qui si abbiano traccie di alterazioni nella potassa caustica : questa esaminata al

finire della esperienza, dopo 48 ore, dimostra di essere affatto libera di cloro e di non contenere traccia di mercurio.

Degli altri composti mercurosi, l'ossido, il nitrato e il joduro, danno amalgamazione della lamina d'oro tanto allo stato puro, come sotto forma di pomata (sugna gr. 15, composti di mercurio gr. 1,5); la presenza dei tessuti animali ne facilita la decomposizione e la amalgamazione della lamina d'oro compare molto più rapidamente e si fa molto più intensa.

Il solfato mercuroso invece non dà traccia di amalgamazione della lamina d'oro, anche se sotto forma di pomata : l'aggiunta dei tessuti animali, però ne provoca la scomposizione così come avviene per il calomelano e la amalgamazione della lamina è gia evidente dopo poche ore.

I composti mercurosi per le esperienze alle quali ho qui fatto appena cenno, sono stati anch'essi preparati espressamente da me.

Lo studio della attività speciale dei tessuti animali di provocare decomposizioni e trasformazioni analoghe a quelle che hanno luogo per i sali mercurosi è certamente della massima importanza. Spero di poter ritornare con altri intendimenti sull'argomento che ha dato origine alle presenti esperienze dalle quali risulta che il calomelano tanto in polvere, come sotto forma di pomata, non evapora alla temperatura di 37° e non dà traccia di vapori mercuriali.

I tessuti animali riducono tutti, più o meno energicamente, il calomelano, dando origine a vapori di mercurio metallico, capaci di amalgamare la lamina d'oro : nello stesso modo sono ridotti gli altri composti mercurosi, e cioè l'ossido, il nitrato, il joduro e il solfato mercuroso.

Questa azione riduttrice dei tessuti è nulla per il cloruro mercurico.

Luglio, 1900.



Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Breslau.
(Dir. Prof. W. Filehne.)

Zur Theorie der Narkose.

Eine vergleichende Untersuchung über die Wirkungen des Acetaldehyds und Chlorals, des Methans und seiner Chlorderivate.

von

Privatdocent Dr H. KIONKA.

(Hierzu 2 Abbildungen.)

I. — Acetaldehyd und Chloral.

Das *Acetaldehyd* wurde bereits im Jahre 1848, also bald nach der Entdeckung von Aether, Chloroform, etc., von Poggiale (1) als wirksames Anaestheticum anerkannt und empfohlen und noch in demselben Jahre von Simpson (2) beim Menschen angewandt. Die Narkose trat nach 2 Minuten dauernder Inhalation bei dem einen Individuum ein, bei weiteren 4 Personen musste die Inhalation des Acetaldehyds vor Eintritt der Anaesthesie unterbrochen werden, da sich Athemnoth mit beängstigendem Druckgefühl auf der Brust und heftiger Husten einstellten. Ebensolche Erscheinungen zeigten sich auch bei der erst erwähnten Person nach ihrem Erwachen aus der 2 bis 3 Minuten andauernden Narkose.

Es schien mir interessant die narkotisierende Wirkung dieser Substanz noch einmal am Thier zu prüfen und sie bei dieser Gelegenheit mit der ihres so vielfach studierten Chlorsubstitutionsproduktes, des Chlorals (Chloralhydrats), zu vergleichen, welches sich von ihm ja nur durch das

(1) A. Poggiale : Comptes rendus, XXVI, p. 337.

(2) Simpson : Monthly journal of med. sciences. April 1848.

Eintreten der 3 Chloratome statt 3 H-Atomen im Molekül unterscheidet. Sollte das Chloralhydrat seine narkotisierenden Fähigkeiten hauptsächlich der Anwesenheit der Chloratome verdanken, wie es ja von mancher Seite, z. B. für andere gebräuchliche Halogenverbindungen der Fettsäurereihe angenommen wird, so musste bei einem Vergleich der zum Eintritt der Narkose nothwendigen Gabengrössen bezogen auf die Molekulargewichte das (nicht gechlorte) Acetaldehyd dem Chloral bedeutend nachstehen.

Das Molekulargewicht des Acetaldehyds ($CH_3.COH$) beträgt 43,9, das des Chloralhydrats ($CCl_3.COH + H_2O$) 165,97, wovon 17,96 auf das hinzugetretene Wassermolekül und 107,11 auf die 3 Chloratome kommen. Es entsprechen also 100 gr. Chloralhydrat nur 24,64 gr. Aldehyd. Käme dem reinen Acetaldehyd eine gleiche — von dem Einfluss der Chloratome unabhängige — narkotisierende Wirkung zu wie dem Chloralhydrat, so müssten sich die in gleichem Grade narkotisierenden Dosen beider Substanzen in Gewichtsmengen ausgedrückt zu einander verhalten wie 100 : 24,64 d. h. abgerundet wie 4 : 1. Mit anderen Worten: 1/4 gr. Acetaldehyd müsste ungefähr so betäubend wirken, wie 1 gr. Chloralhydrat — die Wirkungen beider qualitativ als gleich vorausgesetzt. Wir werden allerdings sehen, dass eine solche Voraussetzung nur mit grosser Vorsicht gemacht werden darf.

Es war also meine Aufgabe für beide Substanzen die niedrigsten Gabengrössen festzustellen, welche bei gleich grossen Thieren derselben Art unter auch sonst gleichen Bedingungen (Applicationsart etc.) eine Narkose von ganz bestimmter Tiefe hervorrufen. Selbstverständlich musste ich diese Frage beantworten ohne Rücksicht auf die Art des Eintritts, des Verlaufs und der Dauer der Narkose und sonstige Erscheinungen. Es war von vornherein klar, dass zwei schon in ihrem physikalischen Verhalten so verschiedenartige Substanzen wie das flüssige, flüchtige, schon bei 21° siedende Acetaldehyd und das feste, cristallisierende Chloralhydrat auch in ihren Wirkungen grosse Unterschiede zeigen mussten.

Die Wirkungen des Acetaldehyds.

Während das Chloralhydrat ein pharmakologisch sehr gut untersuchter Körper ist, sind unsere Kenntnisse über die Wirkungsweise des Acetaldehyds bisher nur recht spärliche. Aus den oben schon citierten Arbeiten von Poggiale und Simpson und einigen späteren Untersuchungen von Lallemend, Perrin und Dyroy (1) und von Albertoni und Piventi (2)

(1) Lallemend, Perrin et Dyroy : *Du rôle de l'alcool*, etc. Paris, 1869.

(2) Albertoni et Piventi : Medicin. Centralbl., 1888, S. 461.

wissen wir, dass ausser der narkotisierenden Wirkung dem Mittel eine die Herzthätigkeit leicht erregende, die Athmung zunächst beschleunigende, später lähmende zukommen soll, dass Aldehyddämpfe bei der Einathmung die Schleimhäute reizen und dass das Acetaldehyd bei Kaninchen « Arteriosclerose » gelegentlich auch Lebercirrhose, Hyperaemieen der Nierengefässe, etc. verursachen soll.

Da das Aldehyd bekanntlich sich an der Luft leicht oxydiert, so verwandte ich zu meinen Versuchen, -- schon um eine exakte Dosirung zu ermöglichen, — ein Aldehyd, welches ich von KAHLBAUM in Berlin bezogen und mir von der Fabrik zu je 15 gr. in kleine Glasröhren hatte einschmelzen lassen. Zu jedem Thierversuch wurde eine neue Röhre benutzt und nach ihrer Eröffnung das Präparat stets auf seine neutrale Reaktion geprüft. Dass diese Vorsicht nöthig war, zeigten mir meine ersten Versuche, in denen ich ein aus einer hiesigen Apotheke bezogenes, in einer gut verkorkten Flasche aufbewahrtes Acetaldehyd benutzte, das schwach sauer reagierte. Von diesem brauchte ich zur Erzielung einer Narkose ungefähr doppelt so viel, wie von dem neutral reagierenden Präparat.

Bei *Fröschen* (Rana esculenta) genügten 0,027 gr. des sauren Präparates in neutralisierter Lösung, um nach 10 Minuten eine allgemeine centrale Lähmung, nach weiteren 5 Minuten Herzstillstand zu bewirken.

Kaninchen erhielten das (neutrale) Präparat in starker Verdünnung mit Wasser subcutan. Als Beispiel des Verlaufs einer solchen Vergiftung mag folgendes Versuchsprotokoll dienen :

Protokoll.

Kaninchen ♂, 1970 gr. schwer.

1 Uhr 15 Min. erhält das Thier *0,25 gr.* Acetaldehyd in 5 c.c. Flüssigkeit an zwei Stellen unter die Rückenhaut injiciert. Das Thier ist zunächst etwas unruhig, sitzt dann still in der Ecke.

1 Uhr 22 Min. springt das Kaninchen mit lautem Schreien plötzlich auf und stürzt in heftigem Krampfanfall zusammen. Die tonischen Krämpfe, welche nur einige Secunden anhalten, erstrecken sich über den ganzen Körper, auch über die hinteren Extremitäten. Dann liegt das Thier ganz ruhig und völlig reaktionslos auf der Seite; die Athmung steht, der Cornealreflex ist erloschen; es besteht Exophthalmus.

1 Uhr 25 Min. beginnt das Thier vereinzelte schnappende Athemzüge zu machen, während die Narkose noch fortbesteht.

1 Uhr 30 Min. ist die Athmung wieder regelmässig geworden. Sie ist beschleunigt, dyspnoïsch. Die Expirationsluft riecht stark nach Aldehyd. Der Cornealreflex ist wieder vorhanden. Das Thier liegt noch auf der Seite.

Im Verlauf der nächsten Viertelstunde wird die Athmung wieder ruhiger. Das Thier setzt sich auf und erholt sich rasch wieder.

Nach einer weiteren halben Stunde erscheint es wieder ganz normal.



An diesem Vergiftungsbilde ist der überaus schnelle Ablauf desselben besonders charakteristisch : 3 Minuten nach der Darreichung des Mittels setzen die Erscheinungen mit grösster Heftigkeit ein, und schon 3 Minuten später beginnt die Vergiftung nachzulassen, nach 8 Minuten schwindet schon die Narkose.

Im Bilde der Aldehydvergiftung lassen sich *3 Stadien* unterscheiden : I. ein Stadium der Excitation. Dasselbe beginnt plötzlich wenige Minuten nach der Application des Acetaldehyds und hält nur kurze Zeit (höchstens einige Minuten) an. Es ist ausgezeichnet durch die heftigen Krämpfe und die starke Dyspnoë. II. Das zweite Stadium ist das der Lähmung : das Thier liegt völlig narkotisiert ohne Reflexe da, die Athmung steht bis zur Dauer von mehreren Minuten oder ist wenigstens stark geschädigt. III. Im dritten Stadium erholt sich das Thier wieder. Die Narkose schwindet allmählich, die Athmung setzt nach und nach wieder ein, wird zuletzt dyspnoïsch und kehrt dann zur Norm zurück.

Betrachten wir im einzelnen das Verhalten der Athmung und des Blutdrucks während dieser 3 Stadien.

Das Verhalten der Athmung wurde an Thieren untersucht, welche tracheotomiert waren und durch Ventile und eine Gasuhr athmeten. An letzterer wurde die Athemgrösse pro Minute abgelesen; auch wurde die Athemfrequenz festgestellt. Im ersten Stadium steigt zugleich mit dem Einsetzen der Krämpfe die Athemgrösse und die Athemfrequenz bedeutend : es besteht Dyspnoë. Mit dem Beginn des zweiten Stadiums tritt Athmungsstillstand ein, oder wenigstens sinken Athemgrösse und Athemfrequenz plötzlich sehr erheblich. Besteht Stillstand der Athmung, so setzen nach einiger Zeit ganz vereinzelte schnappende Athemzüge ein, die allmählich immer häufiger werden. Es entwickelt sich im dritten Stadium eine heftige Dyspnoë mit starkem Anwachsen der Athemgrösse und Steigen der Athemfrequenz. Allmählich wird die Athmung wieder normal.

Im folgenden Versuch mag das Verhalten der *Athmung* an einem Beispiele demonstriert werden.

Protokoll (1).

Kaninchen, ♀, 2400 gr. schwer, tracheotomiert, athmet durch Ventile, Gasuhr vor dem Inspirationsventil, Athemgrösse (A. G.) und Athemfrequenz (A. F.) werden jede Minute aufgeschrieben.

---

1 *Anmerkung :* In den Protokollauszügen sind folgende Abkürzungen angewandt : Körpergewicht in Grammen; K. T. = Körpertemperatur in °C.; Z. T. rtemperatur in °C; B. D. = Blutdruck in mm. Hg; A. G. = Athemgrösse in . = Athemfrequenz (Anzahl der Athemzüge pro Minute).

12 U. 33′. Das Thier hat sich nach der Operation (Tracheotomie) erholt und ist wieder ganz ruhig. — A. G. : 1100, A. F. : 108, K. T. : 37,25°, Z. T. : 18,0°.

12 U. 36′, subcutane Injection von *0,4 gr. Aldehyd* in 4 c.c. Flüssigkeit. — Das Thier wird darauf etwas unruhig.

12 U. 38′, A. G. : 1480.

12 U. 39′, A. G. : 1080, A. F. : 60; das Thier ist wieder ruhig.

12 U. 41′. Das Thier wird sehr unruhig. A. G. : 1680, A. F. : 80; — die Augen thränen.

12 U. 42′. Es treten kurzdauernde Krämpfe auf, die sich in der nächsten Minute noch wiederholen, A. G. : 1610, A. F. : 136, kein Athmungsstillstand. Cornealreflex ist erloschen.

12 U. 43′, Tiefe Narkose. — Athmung stockend, A. G. : 850, A. F. : 52.

12 U. 45′, A. G. : 800, A. F. : 40 — tiefe Narkose.

12 U. 52′. Die Athemthätigkeit wird wieder etwas stärker, A. G. : 980, A. F. : 44 — starker Thränenfluss.

12 U. 58′. Athemgrösse und Athemfrequenz steigen allmählich. A. G. : 1220, A. F. : 52. — Das Thier macht zuckende Bewegungen (klonische Krämpfe), Cornealreflex fehlt immer noch, Löffelgefässe stark gefüllt.

1 U. 2′. Athmung wird sehr schlecht. — A. G. : 530, A. F. : 36.

1 U. 4′. Die Athemgrösse steigt rapide; Athmung wird dyspnoisch.

1 U. 6′. A. G. : 2100, A. F. : 84, K. T. : 36,9°.

1 U. 13′. A. G. : 2000, A. F. : 68, — Narkose besteht noch.

1 U. 14′. Cornealreflex ist schwach angedeutet; Narkose, die 30 Minuten angehalten hat, schwindet. Athmung stark dyspnoisch; A. G. : 2140, A. F. : 92. (Die Athemfrequenz ist also bei bedeutend gesteigerter Athemgrösse gegenüber der Norm verringert; demnach ist die Tiefe jedes einzelnen Athemzuges während dieser Dyspnoë enorm vermehrt).

1 U. 20′. A. G. : 2260, A. F. : 84, K. T. : 36,85°, Z. T. : 18,6°. — Das Thier ist jetzt ganz munter und wird losgebunden; der Versuch wird abgebrochen.

In dem vorstehenden Versuche ist es nicht bis zum vollständigen Athmungsstillstand gekommen, jedoch sieht man deutlich die schwere Schädigung der Athmung unmittelbar nach den Krämpfen. Die Athemgrösse, welche während der Krämpfe von 1080 auf 1680 gestiegen war, sinkt in der nächsten Minute auf 850 und weiter auf 800, ein anderes Mal von 1220 auf 530. Ein ähnliches Verhalten zeigt die Athemfrequenz. Später bildet sich dann die schon geschilderte Dyspnoë aus, in welcher die Athemgrösse bis auf 2260 steigt. Interessant ist, dass im Gegensatz dazu die Steigerung der Athemfrequenz bedeutend gegenüber der Steigerung der Athemgrösse zurückbleibt. So kommt es, dass in dieser Dyspnoë die Tiefe des einzelnen Athemzuges erheblich vergrössert ist; sie schwankt zwischen durchschnittlich 23 und 27 c.c. gegenüber 12 bis 18 c.c. in der Norm.

Das Verhalten des *Blutdrucks* während der Aldehydvergiftung wurde in einer Anzahl von Kymographionversuchen untersucht. Diese, gleichfalls an Kaninchen angestellt, zeigten übereinstimmend, dass durch nicht zu grosse, aber schon narkotisch wirkende Aldehyddosen der Blutdruck nur ausserordentlich weinig beeinflusst wird. Nur zu Beginn der Narkose

unmittelbar nach den Krämpfen, während welcher er kurze Zeit in die Höhe steigt, ist der Blutdruck etwas unter die Norm erniedrigt; er steigt aber (bei mässigen Dosen) bald wieder auf die ursprüngliche Höhe und bleibt auf dieser auch während einer länger bestehenden Narkose.

Protokoll.

Kaninchen, ♀, K. G. 1800 gr., wird tracheotomiert, in die eine Carotis eine Canüle eingebunden, kommt ans Kymographion, B. D. und Athmung wird angeschrieben.

12 U. 5′. Das Thier hat sich von der Operation erholt. — B. D. : **96**. — Athmung regelmässig. — A. F. : 48.

12 U. 7′. Subcutane Injection von *0,25 gr. Aldehyd* in 5 c.c. Wasser. Das Thier wird durch die Injection etwas unruhig. — B. D. steigt infolgedessen etwas und die Athmung wird vorübergehend frequenter.

12 U. 9′. B. D. : **106**. — A. F. : 54.

12 U. 13′. Das Thier ist wieder ruhig geworden. — B. D. : **94**. — A. F. : 48.

12 U. 14′. Kurz vorübergehende, etwa 10 Secunden dauernde Krampfe, die sich gleich darauf noch einmal wiederholten. B. D. steigt auf **136**. Während der Krämpfe Dyspnoë. — A. F. : 78. Cornealreflex ist erloschen. — *Narkose.*

12 U. 16′. Das Thier ist wieder ganz ruhig. — B. D. : **128**, Athmung regelmässig. A. F. : 60.

12 U. 18′. B. D. : **114**, A. F. : 54.

12 U. 22′. B. D. : **100**, A. F. : 42, immer noch tiefe Narkose.

12 U. 16′. B. D. : **102**, A. F. : 48 (die einzelnen Athemzüge sind sehr tief!) — Cornealreflex schwach vorhanden; die Narkose, die 12 Minuten bestanden hat, beginnt zu schwinden.

12 U. 32′. Cornealreflex prompt; das Thier is wieder munter. B. D. : **96**. Athmung wird beschleunigt. A. F. : 60.

12 U. 44′. B. D. : **92**. Die Athemfrequenz hat noch mehr zugenommen. — A. F. : 84. — Das Thier wird losgebunden; es erholt sich rasch wieder. Die Dyspnoë verschwindet.

1 U. 15′. A. F. : 54.

Nach kleinen und mittleren Gaben wird also, wie auch aus vorstehendem Protokoll hervorgeht, der Blutdruck nur wenig beeinflusst. Werden jedoch grössere Gaben des Mittels appliciert, so tritt wie bei den gesteigerten sonstigen Vergiftungserscheinungen auch eine vorübergehende Blutdrucksenkung auf. Ein Beispiel hierfür zeigt der folgende Versuch.

Protokoll.

Kaninchen, ♀, K. G. : 2300 gr., tracheotomiert, ans Kymographion gelegt. B. D. und Athmung wird angeschrieben.

1 U. 37′. Das Thier hat sich von der Operation erholt, B. D. : **72**. Athmung regelmässig ; A. F. : 60. — Subcutane Injection von *0,5 gr. Aldehyd.*

1 U. 39′. B. D. : **80**. A. F. : 60. — Das Thier zeigt noch nichts.

1 U. 40′, setzen plötzlich heftige, fast 2 Minuten anhaltende Krämpfe ein; B. D.

steigt während derselben wiederholt bis auf **132**; die einzelnen Athemzüge sind zunächst etwas vertieft.

1 U. 42', ein 18 Secunden anhaltender Athemstillstand; dann setzt die Athmung wieder mit tiefen, seltenen (A. F.: 24) Athemzügen ein. — B. D. ist inzwischen auf **64** gesunken. Cornealreflex ist erloschen, es besteht *tiefe Narkose*. — Löffelgefässe sind stark gefüllt.

1 U. 45'. B. D.: **64**. — A. F.: 24. — Narkose.

1 U. 50'. B. D.: **40**. — A. F.: 30. — Narkose.

1 U. 52'. B. D.: **34**. — A. F.: 36. — Narkose.

1 U. 59'. B. D.: **46**. — Athmung wird beschleunigter; A. F.: 60.

2 U. 1'. B. D.: **70**. — A. F.: 60. — Narkose, die 18 Minuten lang tief bestanden hatte, beginnt zu schwinden. — Cornealreflex schwach vorhanden.

2 U. 9'. B. D.: **76**. — A. F. 60. — Cornealreflex deutlich.

2 U. 20'. B. D.: **76**. — A. F.: 72. — Dyspnoë. — Das Thier ist wieder erwacht; es wird losgebunden und erholt sich wieder vollständig.

Man sieht also in dem vorstehenden Versuche den Blutdruck nach den Krämpfen bis zur Hälfte der ursprünglichen Höhe gesunken. In dieser Zeit sind die Hautgefässe, nach dem Füllungszustande der Löffelgefässe zu schliessen, stark erweitert.

Der Blutdruck is also während des (ersten) Krampf- und Dyspnoë-Stadiums erhöht, sinkt dann im zweiten Stadium, je nach dem Grade der Vergiftung verschieden tief, und steigt während des Stadiums der Erholung schnell wieder zur Norm an.

Die *Narkose* besteht während des zweiten Stadiums und hält nur verhältnissmässig kurze Zeit an. Als die kleinste narkotisierende Dosis wird man für Kaninchen von etwa 2000 gr.: *0,25 gr.* bezeichnen müssen.

Man wird die Aldehydwirkung wohl am richtigsten in folgender Weise deuten: Durch die plötzlich in sie einbrechenden Aldehydmengen werden die nervösen Centren, die motorischen Centren, das Athmungscentrum, die Centren der Circulation (Vasomotion etc.) zuerst heftig gereizt. Wir haben das erste Stadium der Aldehydvergiftung mit Krämpfen, Dyspnoë und Steigerung des Blutdrucks. Diese « Excitation » schlägt im zweiten Stadium in Lähmung um, sei es, dass die Centren jetzt durch die in sie eingedrungenen grösseren Giftmengen direkt gelähmt werden, sei es, dass sich jetzt daneben nach der enormen Inanspruchnahme im ersten Stadium bei ihnen eine « Erschöpfung » geltend macht(1). Die Lähmung des Athmungscentrums führt zum Athmungsstillstand; der Blutdruck sinkt; es besteht tiefe Narkose; alle Reflexe sind erloschen. Im dritten Stadium findet die Entgiftung der

(1) Eine Wirkung auf den Vagus ist — selbstverständlich — nicht vorhanden. Versuche an vagotomierten Thieren verlaufen genau in derselben Weise.



Centren statt : sie kehren allmählich wieder zu ihren normalen Funktionen zurück.

Diese « Entgiftung » kommt offenbar zuerst dadurch zu stande, dass das im Organismus befindliche Acetaldehyd allmählich zu Essigsäure oxydiert wird. Diese Oxydation tritt ja beim Aldehyd auch ausserhalb des Körpers sehr leicht ein, und es muss im Organismus unter dem Einfluss der oxydativen Kräfte und der hohen Körpertemperatur um so schneller eine grosse Menge des Giftes auf diese Weise unschädlich gemacht werden. Nach Untersuchungen von REITZENSTEIN (1) verschwindet der eingeführte Aldehyd zum grössten Theile im Thierkörper, er wird oxydiert. Nur sehr geringe Mengen erscheinen in der Ausathmungsluft, etwas grössere im Harn. Ist nun die Entgiftung des Athmungscentrums auf diesem Wege bis zu einem gewissen Grade vorgeschritten, sodass dieses Centrum wieder anfängt in Function zu treten, so wird der noch im Körper befindliche Rest des im Vergleich zur Körpertemperatur so niedrig siedenden Acetaldehyds durch die Lungen sehr schnell ausgeathmet. Begünstigt wird dieser Vorgang durch die bald unter dem Einflusse der inzwischen angesammelten Athmungsreize einsetzende Dyspnoë.

Vergleich der Wirkungen des Acetaldehyds und des Chloralhydrats.

Das Chloralhydrat vermag erst in einer viermal so grossen Menge beim Kaninchen eine *Narkose* von gleicher Intensität zu entfalten, wie das Acetaldehyd. Denn wie aus den Arbeiten früherer Autoren hervorgeht und wie auch ich gesehen habe, beträgt für ein Kaninchen von 2 kgr. die kleinste narkotisierende Dosis des Chloralhydrats : *1,0 gr.* Es kommt also dem Trichloraldehyd jedenfalls keine energischere narkotisierende Wirkung zu, als dem ungechlorten Körper, und das eben schon theoretisch berechnete für diesen Fall zu erwartende Verhältniss der gleich Wirksamen Dosen dieser beiden Körper zu einander, wie 1 : 4 wird durch meine Thierversuche thatsächlich als richtig bestätigt. Man darf also keineswegs behaupten, wie es ROMENSKY (2) in einer vergleichenden Zusammenstellung dieser Mittel gestützt auf die Angaben von LORSCH (3) voraussetzt, dass dem Aldehyd gegenüber dem Chloralhydrat nur eine schwach narkotisierende Wirkung zukomme.

---

(1) A. REITZENSTEIN : *Untersuchungen über die Ausscheidung des Aldehyds im Organismus.* Inaug. Diss., Würzburg, 1894.

(2) A. ROMENSKY : *Ueber die physiologischen Wirkungen des Trichlorhydrins.* PFLÜGER'S Archiv. Bd. V. S. 565.

(3) Citiert bei HUSEMANN : Handbuch der Toxikologie. Berlin 1862, S. 689.



Eine Narkose erzeugt das Acetaldehyd, wie SIMPSON (1) schon durch seine Versuche am Menschen gezeigt hatte und wie auch ich durch zahlreiche Versuche an Thieren feststellte, auch bei der Darreichung per inhalationem. Wie gross die narkotisierende Dosis bei dieser Applicationsart ist, konnte ich jedoch nicht ermitteln. Jedenfalls ist sie ausserordentlich klein. Es genügten schon 0,5 % der Sättigung der Inspirationsluft mit Aldehyddämpfen bei einer Temperatur von 20°C, um nicht nur in wenigen Minuten eine Narkose, sondern gleich darauf auch den Tod herbeizuführen. Eine noch geringere Dosierung in exakter Weise vorzunehmen, gestatteten meine zu diesen Versuchen verwandten Apparate nicht.

Im Übrigen zeigen das Acetaldehyd und das Chloralhydrat entsprechend ihren so sehr verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften naturgemäss auch sonst grosse Verschiedenheiten in ihren Wirkungen.

Während beim Chloralhydrat nach subcutaner Darreichung der kleinsten wirksamen (narkotisierenden) Dosis mindestens 15 Minuten bis zum Beginn der Erscheinungen vergehen und die Wirkung sich erst allmählich entwickelt, tritt beim Acetaldehyd die Wirkung bereits nach wenigen Minuten in einer plötzlichen, man könnte sagen explosiven Weise auf einmal in ihrer ganzen Stärke in Erscheinung, um ebenso schnell wieder abzuklingen.

Auf etwas Aehnliches weist SCHLEICH (2) hin, der das Verhalten von Thieren schildert, denen er subcutan Aether, Chloroform bezw. seine Aetherchloroformgemische injiciert hatte. Die mit Aether vergifteten Thiere (Tauben) stürzten plötzlich « zusammen unter fliegender Respiration, bei Opisthotonus und maximaler Pupillenweite, während selbst bei dem chemisch so viel differenteren Chloroform nichts dergleichen zu sehen war ».

Das schnelle Abklingen der Vergiftung ist aus dem niedrigen Siedepunkt des Aldehyds (Abdunstung von der inneren Lungenoberfläche) selbstverständlich. Auch kann nach der grossen Zersetzbarkeit (Oxydierbarkeit) des Aldehyds vorausgesetzt werden, dass ein grosser Theil im Körper schnell unschädlich gemacht wird. Auch dieses muss neben dem niedrigen Siedepunkte mit dazu beitragen, dass die Symptome so schnell nachlassen.

Auch durch das Auftreten der *Krämpfe* unterscheidet sich die Aldehydvergiftung wesentlich von der Chloralhydratwirkung. Nach

(1) L. c.

(2) C. L. SCHLEICH : Schmerzlose Operationen. Berlin 1894. S. 53.

Chloralhydrat wird ein Krampfstadium, das ersichtlich im Zusammenhang mit dem verhältnissmässig plötzlichen Einsetzen der Aldehydvergiftung steht, wohl nie beobachtet und ebensowenig kann sich daher ein Stadium der « Erschöpfung » mit Schädigung oder gar Stillstand der Athmung, wie beim Acetaldehyd, entwickeln.

Ein wesentlicher Unterschied macht sich in der Wirkung dieser beiden Körper auf die *Circulation* geltend. Während nach Chloraldarreichung infolge von Lähmung des vasomotorischen Centrums und auch Schwächung des Herzens bekanntlich ebenso wie nach anderen gechlorten Körpern, einschliesslich Chloroform, der Blutdruck regelmässig fast von Beginn der narkotisierenden Wirkung an schnell absinkt und während der ganzen Dauer der Einwirkung auf einer geringen Höhe bleibt, sehen wir nach Aldehyd erst bei Anwendung einer grösseren z. B. mehr als der doppelten narkotisierenden Dosis in dem Bilde der schwersten Vergiftung mit lang andauernden Krämpfen und Athmungsstillstand den Blutdruck erheblicher absinken. Doch steigt er meist bald wieder zur Norm an.

Hingegen besitzt das Acetaldehyd dafür eine andere schwere Giftwirkung. Wie oben schon erwähnt soll das Präparat nach den Untersuchungen früherer Autoren « Arteriosclerose » hervorrufen. Auch ich hatte einmal Gelegenheit bei einem Kaninchen, welches längere Zeit hindurch wiederholt kleine Aldehyddosen erhalten hatte, das Auftreten zahlreicher rundlicher Ulcerationen an der Schnauze und den Nasenflügeln, am Rücken und dem einen Unterschenkel bezw. Fuss zu beobachten. Es handelte sich hierbei vermutlich um eine allgemeine Erkrankung des Gefässsystems, welche von den früheren Autoren wohl auch beobachtet und eben als Arteriosclerose gedeutet sein mag. Mir lag die Vermutung näher, dass das Acetaldehyd im stande wäre Trombosierungen hervorzurufen und dass die beobachteten Erscheinungen Folgen *intravitaler Gefässverlegungen* seien. Um dies zu entscheiden, wandte ich die im hiesigen Institut seit vielen Jahren benutzten Methoden (Selbstfärbung Gefässausspülung) an. Diese beruhen z. B. darauf, dass man eine Farbstofflösung durch die Vena jugularis einfliessen lässt. Sie wird dann durch das gesamte Gefässsystem hindurch getrieben und färbt alle Gewebe des Thieres. Sind nun irgend welche grössere Gefässgebiete (Endarterien etc.) infolge von Verlegungen aus der Circulation ganz oder fast ganz ausgeschlossen, so kann auch die Farbstofflösung nicht an diese Stellen gelangen : derartige Gebiete in den Geweben bleiben ungefärbt. Als Farbstoff muss natürlich ein an sich selbst völlig

ungiftiges Präparat benutzt werden. Wir verwenden das Indigcarmin, das sich als ganz unschädlich erwiesen hatte.

Auf diese Weise gelang es mir thatsächlich bei den langsam mit Aldehyd vergifteten Thieren, welche schon bedeutend an Gewicht abgenommen hatten und krank erschienen, Gefässverlegungen, neben Blutungen an verschiedenen Stellen der Körpers : in den Lungen, in den Nieren — nachzuweisen. — Bei KOBERT und bei LEWIN finde ich die Angabe, dass Acetaldehyd die rothen Blutkörperchen zerstöre und Methaemoglobin bilde.

II. — Methan und seine Chlorderivate.

Die von so vielen Autoren ausgesprochene Annahme, dass das Chlor-Atom im Molekül einer anaesthesierenden Substanz eine besondere Bedeutung besitze, hat durch unsere vergleichende Untersuchung der Wirkungen des Acetaldehyds und des Chlorals keine unmittelbare Bestätigung gefunden; es musste sich verlohnen nachzusehen, ob beim Methan und seinen verschiedenen gechlorten Derivaten und vielleicht auch andern Körpern der Fettsäurereihe eine vergleichende Untersuchung der Wirkungen irgend eine Stütze für diese ausgesprochene Ansicht bringe.

Vom Methylchlorür CH_3Cl und vom Methylenbichlorid CH_2Cl_2 wissen wir, dass sie ebenso wie das Chloroform $CHCl_3$ narkotisierend wirken, und auch vom Tetrachlormethan CCl_4 steht die narkotische Wirkung fest. Hingegen behaupten sämtliche Untersucher, dass das ungechlorte Methan CH_4 absolut wirkungslos sei. Danach möchte es scheinen, als ob bei den Körpern dieser Gruppe zum Zustandekommen eines anaesthesierenden Einflusses thatsächlich die Anwesenheit von Chlor im Molekül nothwendig wäre.

Zur Beantwortung dieser Frage wollte ich durch *Anwendung genau dosierter Mengen* für die einzelnen Substanzen *zahlenmässig* die Grösse der kleinsten narkotisierenden Dosen feststellen. Eine Vergleichung dieser in Beziehung gebracht zu den bei den einzelnen Körpern im Molekül enthaltenen Chlormengen musste Auskunft geben.

Da das Methylenbichlorid CH_2Cl_2 nicht in absolut reiner Form im Handel zu haben ist, und auch die bekannten Darstellungsmethoden keine Garantie für absolute Reinheit des gewonnenen Präparates geben, so musste ich von einer Untersuchung dieser Substanz abstehen und mich auf die vier anderen genannten Körper beschränken.

Ich suchte die kleinste narkotisierende Dosis für diese Körper festzustellen bei Darreichung per inhalationem. Ich musste diese Applicationsart



wählen, da das Methan ja ein Gas ist und das Chlormethyl bereits bei —5°C siedet, also bei gewöhnlicher Temperatur auch nur in Dampfform zu verwenden ist. Daher liess ich meine Versuchsthiere eine Luft einathmen, welcher bestimmte Mengen des Gases bezw. Dampfes zugesetzt waren.

Dosierungsmethoden.

Zur Dosierung des *Methans* verwandte ich einen Apparat, den ich seinerzeit zur Dosierung von Chloroform- und Aetherdämpfen benützt hatte und den ich an anderem Orte (1) schon ausführlich beschrieben habe. Ich verweise daher hier nur auf die frühere Schilderung.

Beim *Methylchlorid* gestaltete sich die Dosierung schwieriger. Da ich diesen niedrig siedenden Körper nur in Gasform anwenden konnte, so brauchte ich in den Behältern, in welchen das Gas aufbewahrt wurde und ebenso auch im Dosierungsapparat eine Abschlussflüssigkeit. Hierzu konnte ich aber Wasser nicht nehmen, da sich in diesem das Methylchlorid in grossen Mengen löst. Dasselbe ist der Fall bei den anderen — indifferenten — leicht handlichen Flüssigkeiten wie Oelen, Glycerin und vor allem Alkohol. Eine Dosierung mit einer solchen Abschlussflüssigkeit vorzunehmen wäre absolut unmöglich. Auch der Versuch zum Abschliessen der grossen pneumatisehen Glocken Quecksilber zu benützen misslang, da dem Gewichte der hierzu nothwendigen grossen Quecksilbermassen die zur Verfügung stehenden Gefässe nicht standhielten.

Ich verwandte daher zu meinen Versuchen ein aus der Fabrik von HENNIG (Berlin) bezogenes Chlormethyl. Das Präparat kam in alkoholischer Lösung zu je 150 gr. in Glastuben eingeschmolzen zur Verwendung. Da es sich bald zeigte, dass der Chlormethylgehalt in den einzelnen Tuben bedeutend schwankte, so war ich genöthigt vor jedem Versuch in dem zur Inspiration fertiggestellten Luftgemisch den Chlormethylgehalt jedes Mal gesondert zu bestimmen.

Ich verfuhr dabei in folgender Weise : Eine grosse circa 70 l. fassende Glasglocke von bekanntem Inhalt wurde luftdicht auf ihrer Unterlage befestigt und Temperatur und Druck innerhalb der Glocke an passend angebrachtem Thermometer und Manometer abgelesen. Hieraus wurde nach der Formel :

$$Vo = \frac{V}{1 + 0{,}003670 . t} \cdot \frac{h}{760}$$

das Volumen der eingeschlossenen Luft bei 0° und 760 mm. Hg. (Vo)

(1) KIONKA : *Ueber Chloroform- und Aethernarkose.* Archiv f. klinische Chirurgie. Bd. L, H. 2.

berechnet, wobei V den bekannten Inhalt der Glocke, *t* die Temperatur nach °C und *h* der in der Glocke herrschende Barometerdruck ist. — Hierauf wurde durch eine einfache Vorrichtung im Innern der Glocke eine schon vorher daselbst befindliche gefüllte Chlormethyltube zertrümmert und, nachdem ihr Inhalt ausgeströmt war und das in ihr enthaltene Chlormethyl sich der Luft unter der Glocke zugemischt hatte, das auf 0° und 760 mm. Hg. reducierte Gasvolumen berechnet. Die Differenz der beiden gefundenen Werthe ergab direkt die Menge des unter der Glocke befindlichen Chlormethyls.

(Die Tension der Alkoholdämpfe, welche sich bei dieser Gelegenheit natürlich auch — aus der alkoholischen Chlormethyllösung stammend — unter der Glocke befanden, konnten bei den in Betracht kommenden niedrigen Temperaturen, wie auch Controllversuche erwiesen, als für die Berechnung wie für die Wirkung unwesentlich unbeachtet bleiben.)

Aus diesem grossen Reservoir, dessen Inhalt seiner Menge und Zusammensetzung nach bekannt war, athmete das tracheotomierte und mit einer T-förmigen Trachealcanüle versehene Thier durch den einen Schenkel der Canüle, vor welchen ein Inspirationsventil gelegt war. Hinter dem anderen Canülenschenkel, durch welchen die Ausathmungsluft ging, war ein Expirationsventil und hinter diesem eine Gasuhr eingeschaltet. Der Platz für letztere wurde an das Ende der ganzen Leitung, nicht wie sonst vor das Inspirationsventil gelegt, damit nicht Chlormethyl in der Zuleitung durch das Wasser der Gasuhr verloren ging. Für die Zahlen der Athemgrösse, welche während des Versuches an der Gasuhr abgelesen wurde, war der geringe Volumenverlust, den das Luftgemisch beim Passieren der Uhr durch theilweise Resorption des Chlormethyls erlitt, ohne Bedeutung.

Die Dosierung der *Chloroform-* und *Tetrachlormethandämpfe* geschah bei einem Theil der Versuche mit meinem früheren Apparat, wie ich ihn auch zur Methandosierung verwandte, z. Th. benutzte ich auch einen später (1) von mir angegebenen Apparat, zu den letzten Versuchen einen dritten noch wesentlich modificierten mechanisch betriebenen Apparat, dessen Beschreibung unten folgt. — In jedem Falle erlaubte mir meine Methode :

1. das Thier stets eine bis zu einem bestimmten Grade mit Chloroform oder Tetrachlormethan gesättigte Luft athmen zu lassen,

(1) KIONKA : *Ueber Narkotisierungsapparate.* — Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 58, H. 3.



2. diese Menge von Chloroform oder Tetrachlormethan während des Versuches beliebig zu steigern oder zu vermindern und

3. auch die Frequenz und Grösse der Athmung zu messen und den Blutdruck des Thieres am Kymographion zu bestimmen.

Das Princip, nach welchem die Dosierung des gasförmigen Narkoticums in dem einzuathmenden Luftgemisch erfolgte, war bei den 3 benützten Apparaten nicht das gleiche. — Bei dem ersten, den ich auch zu den Methanversuchen verwandte, wurde das dem Thier zur Einathmung gegebene Methan-Luftgemisch einfach in der Weise hergestellt, dass einem abgemessenen Quantum reiner, atmosphärischer Luft eine gemessene Menge Methangas zugemischt wurde. — Bei den Chloroformversuchen trat an stelle des Methans ein abgemessenes Quantum Luft, das vollkommen (bei einer bestimmten Temperatur) mit Chloroformdampf gesättigt war. Da die Menge der verwandten reinen, atmosphärischen Luft sowie die der mit Chloroform gesättigten bekannt war, so liess sich hieraus direkt der Sättigungsgrad des fertigen Gemisches an Chloroformdampf bestimmen. Mit Zuhilfenahme der bekannten Tension des Chloroformdampfes konnte man ohne weiteres berechnen, wie viel Volumprocente Chloroformdampf in dem zur Inspiration kommenden Gemisch enthalten sind.

Ein anderes Princip lag der Dosierung bei den beiden anderen ebenfalls zu Chloroformversuchen, sowie zu den Tetrachlormethanversuchen benützten Apparaten zu grunde. Hier wurden in einem abgemessenen Luftquantum volumetrisch abgemessene Mengen des *flüssigen* Narkoticums zur Verdampfung gebracht und beim Chloroform unter Zugrundelegung der bekannten Tension seines Dampfes berechnet, wieviel Volumtheile Dampf aus dem gemessenen Volumen flüssigen Chloroforms bei der bestimmten Temperatur resultieren. Dies ergab den Chloroformdampfgehalt des Gemisches. Etwas schwieriger gestaltete sich die Berechnung beim Tetrachlormethan, da von dieser Substanz die Dampfspannung nicht bekannt ist. Doch liess sich eine Volumbestimmung auf folgende Weise gewinnen:

Da sich in einem Gasgemenge die Partiardrucke der einzelnen Gase verhalten wie die Volumina der das Gemenge zusammensetzenden Gase, so verhält sich das gesuchte Dampfvolumen des Tetrachlormethans (v) zu dem bekannten Luftvolumen (V.), in welchem das Narkoticum zur Verdampfung kommt, wie die zugehörigen Partialdrucke (p und P), also

$$\frac{v}{V} = \frac{p}{P}.$$

Nach dem Gesetze von Avogadro verhält sich aber

$$\frac{p}{P} = \frac{z}{Z}$$

wenn man durch z und Z die in den beiden Gasvoluminibus enthaltenen Molekule bezeichnet. Diese Anzahl ist gleich dem absoluten Gewicht (G — bei der Luft — und g — beim Narkoticum), dividiert durch das Molekulargewicht (M — Luft — bezw. m — Narkoticum), also

$$Z = \frac{G}{M} \text{ und } z = \frac{g}{m}.$$

Mithin ist:

$$\frac{p}{P} = \frac{g \cdot M}{m \cdot G}$$

Das Molekulargewicht der « Luft » (M) beträgt 28,88. Hieraus lässt sich das absolute Gewicht (G) des Luftvolumens (V) berechnen.

Es ergiebt die Rechnung, dass ein Volumen Luft, welche M. *Gramm*, also 28,88 gr. wiegt, = 24 Liter ist (bei 20°C und einem Druck von 760 m.m. Hg). Danach ist:

$$G = \frac{28{,}88 \text{ (d. h. : M)}. V}{24}$$

Das Gewicht *(g)* des *Dampfes* der der Luft zugefügten Substanz ist gleich dem Flüssigkeitsvolumen *(f)*, multipliciert mit dem specifischen Gewicht *(s)*, also

$$g = f.\, s.$$

Demnach ist $\frac{p}{P} = \frac{f.\, s.\, M.\, 24}{m.\, M.\, V}$

$$\text{also } p = \frac{f.\, s.\, M.\, 24.\, P}{m.\, M.\, V}$$

Nun ist P, d. h. der Partiardruck der Luft gleich dem Atmosphärendruck = 1, und da sich $\frac{v}{V} = \frac{p}{P}$ verhält, so ist $v = \frac{p.\, V}{1}$. Und wenn man für p den oben berechneten Werth einsetzt, ist

$$v = \frac{f.\, s.\, M.\, 24.\, V}{m.\, M.\, V}$$

$$\text{oder gekürzt : } v = \frac{f.\, s.\, 24}{m}$$

Das gesuchte Volumen (*v*) des Dampfes, das aus einer bekannten Menge des flüssigen Narkoticums bei 20°C und einem Drucke von 760 mm. Hg. resultiert, ist (in Litern ausgedrückt) gleich dem Flüssigkeitsvolumen (*f*) multipliciert mit dem specifischen Gewicht (*s*) und mit 24 (1), dividiert durch das Molekulargewicht (*m*) der Substanz.

So konnte ich auch beim Tetrachlormethan unter Zugrundelegen der bekannten gemessenen Flüssigkeitsmenge, welche in meinem Apparat in einem gemessenen Luftquantum zur Verdampfung kam, mittels des specifischen Gewichtes und des Molekulargewichtes berechnen, welche Dampfmenge in dem fertigen Luft-Dampfgemisch enthalten war.

Da der letzte der 3 von mir zu diesen Versuchen benutzten Apparate bisher noch nicht veröffentlicht ist, so möge er hier kurz beschrieben werden.

Bei der Construction dieses Apparates stellte ich mir die Aufgabe eine Dosierung des betr. Dampfes in der Inspirationsluft herzustellen, ohne genöthigt zu sein, das Thier zu tracheotomieren und durch eine Trachealcanüle athmen zu lassen. Es musste daher dem Thier, welches nicht mehr wie bei den früheren Apparaten die Einathmungsluft durch seine inspiratorischen Bewegungen von selbst ansog, die zur Einathmung bestimmte Luft künstlich zugeführt (zugetrieben) werden. Um nun das Thier zu verhindern noch ausser dieser vom Apparat gelieferten Luft atmosphärische Luft von aussen her einzuathmen, war es nöthig, entweder eine luftdicht schliessende Maske mit

(1) Um Missverständnisse zu vermeiden, sei bemerkt, dass die Ziffer « 24 » gebunden ist an die Temperatur von 20°C und an den Druck von 760 mm. Hg. Jede Aenderung eines dieser beiden Faktoren bedingt auch eine andere Zahl.



Eintritts- und Austrittsventilen zu verwenden oder auf die Einathmungsöffnungen (Mund- und Nasenöffnungen) des Thieres einen Lufstrom von solcher Stärke auftreffen zu lassen, dass es für das Thier unmöglich war noch wo anders her — also *gegen* den vom Apparat gelieferten Strom — Luft anzusaugen. Ich wählte das letztere Princip, da eine luftdicht schliessende Maske, selbst wenn ihre Construction für die so verschieden gestalteten Kopfformen der Thiere gelänge, die Beobachtung ausserordentlich erschweren musste.

Im einzelnen war der Apparat folgendermassen construirt :

Ein Elektromotor (Fig. 1, links) mit Zahnradvorgelege trieb eine grosse Scheibe, deren Rotationen einerseits ein Trommelgebläse (in Fig. 1, hinter, in Fig. 2 vor der Scheibe stehend) in Bewegung setzten, andererseits auf ein Räderwerk übertragen wurden. Das Gebläse lieferte einen Luftstrom von 39 l. pro Minute, welcher durch eine Schlauchleitung (in Fig. 1 hinten, in Fig. 2 vorn verlaufend), deren Ende einen weiten Glastrichter trug, dem Thiere zugeführt wurde. Dem aufgespannten Thiere wurde der Trichter über die Schnauze und Nase gebunden (s. Fig. 1). Die Stärke des Luftstroms war also abhängig von der Geschwindigkeit der Umdrehungen der grossen Scheibe. Diese übertrug, wie gesagt, ihre Rotationen auf ein Räderwerk, an dessen anderem Ende zwei nach hinten verlängerte Achsen (in Fig. 2 links vorn) in Drehung versetzt wurden. Und zwar drehte sich die eine Achse 6 mal so schnell wie die andere. Auf jede der beiden Achsen passte ein Satz concentrischer Räder verschiedenen Durchmessers (in Fig. 2 auf dle linke Achse aufgesetzt), die also, wenn aufgesteckt, die Rotation mit machten. Um eines dieser Räder wird eine Schnur ohne Ende gelegt, welche über zwei Räderpaare, die auf einem 2 m. hohen Gestell angebracht sind, nach der anderen (Vorder-) Seite des Apparates geführt und hier durch ein in einem Rade laufendes Gewicht gespannt gehalten wird (s. Fig. 1). Da sich diese Schnur beim Gehen des Apparates von dem Rade allmählich abwickelt, so ist ihre Bewegung immer entsprechend der Bewegung des Räderwerks, und da diese wieder abhängt von der Rotation der das Gebläse treibenden Scheibe, proportional der Arbeit des Gebläses, d. h. der Grösse des von ihm in die Schlauchleitung geworfenen Luftstromes.

An dem auf der Vorderseite des Apparates (Fig. 1) beim Gange des Motors sich nach unten bewegenden Theile der Schnur (in Fig. 1 der rechte) ist ein Häkchen angeklemmt, das durch eine dünne Kette in Gleichgewicht gehalten wird. An diesem Häkchen hängt eine unten zugeschmolzene, durch Schrotkugeln beschwerte, lange Glasröhre von überall ganz gleicher Weite. Diese Röhre taucht in ein hohes cylindrisches Gefäss, das mit dem flüssigen Narkoticum gefüllt ist und in seiner Form dem Chloroformrohr an dem von GEPPERT (1) angegebenen Narkosenapparat entspricht. Das Rohr ist soweit mit Flüssigkeit gefüllt, dass diese auch noch in dem (in Fig. 1 rechts) angesetzten Querrohr steht. Beim Sinken der aufgehängten Schrotkugel-Röhre steigt das Niveau in der Chloroformröhre, und die verdrängte Flüssigkeit fliesst durch das Ansatzrohr in den angehängten Glaskolben, der im Wasserbade ständig auf 100° temperirt ist. Hier wird also das (niedriger als bei 100° siedende) flüssige Narkoticum verdampft und, wenn der Kolben mit Dampf gefüllt ist, bewirkt jeder neu überfliessende

---

(1) J. GEPPERT : *Eine neue Narkosenmethode*. Deutsche medicin. Wochenschrift, 1900, S. 433.

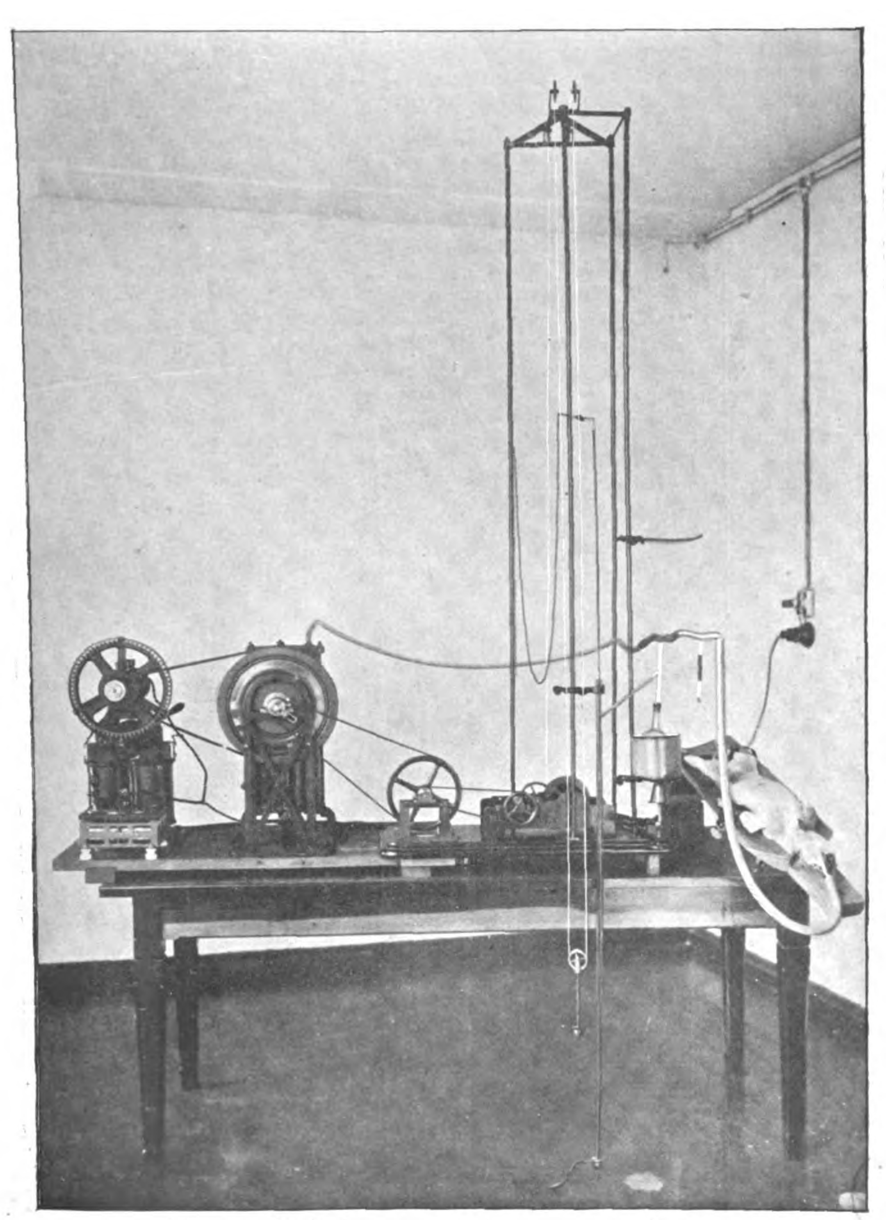


Fig. 1. — Narkotisirungsapparat, von vorn gesehen.

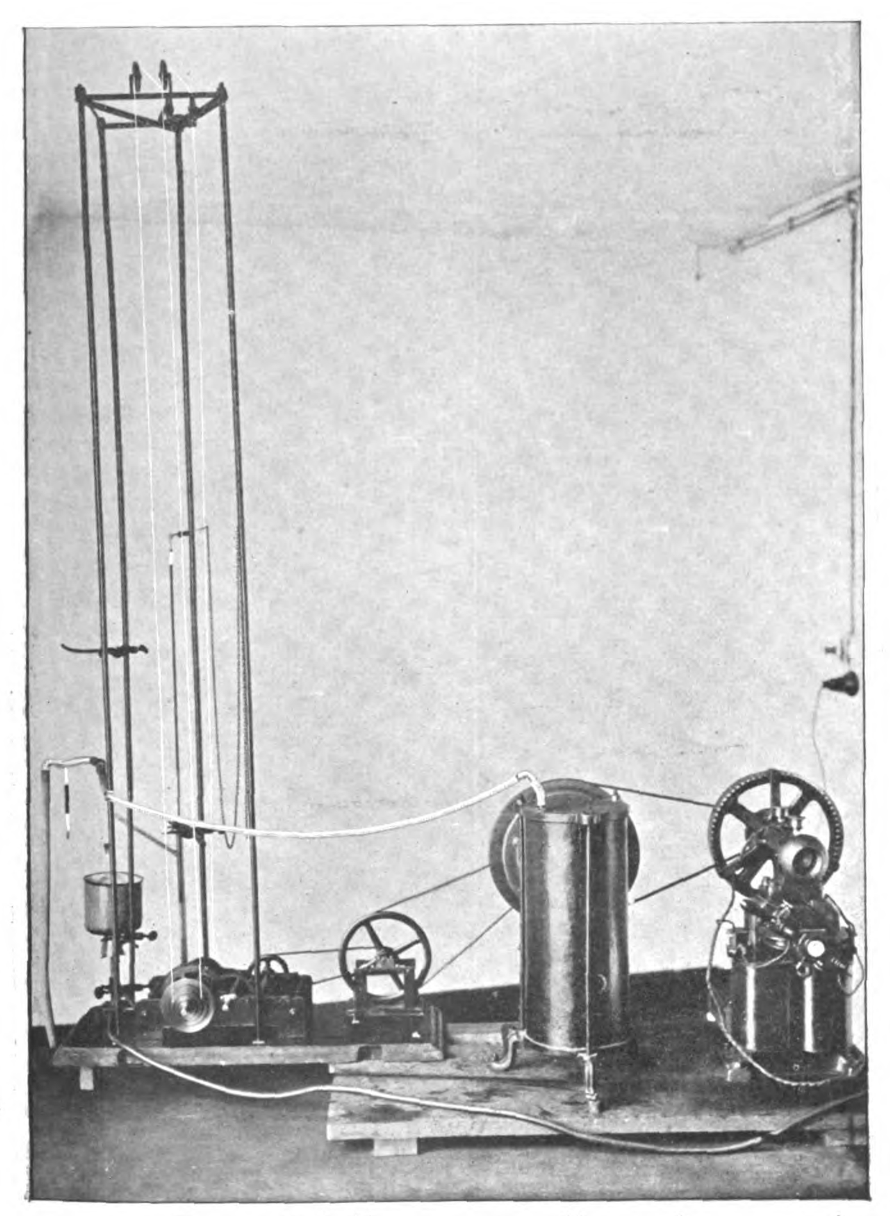


Fig. 2. — Narkotisirungsapparat, von hinten gesehen.

und verdampfende Tropfen, dass ein entsprechendes Quantum Dampf oben aus dem Kolben austritt. Dieser verdrängte Dampf gelangt durch ein eingeschaltetes T-stück in die vom Gebläse zum Thiere führende Luftleitung, die also von dieser Stelle ab ein Dampf-Luftgemisch führt.

Die in die Luftleitung eintretenden Dampfmengen entsprechen stets den aus dem Chloroformrohr durch die eintauchende Glasröhre verdrängten Mengen Flüssigkeit. Diese wiederum sind abhängig von der Schnelligkeit, mit welcher sich die an der Schnur befestigte und mit ihr sich abwärts bewegende schrotbeschwerte Glasröhre in das hohe Cylinderrohr einsenkt. Und da diese Bewegung, wie oben auseinandergesetzt, stets proportional dem Gange des Gebläses verläuft, so steht auch die in die Luftleitung eintretende Dampfmenge immer in einem bestimmten Verhältniss zu der Grösse des vom Gebläse kommenden Luftstromes.

Die Grösse dieses Verhältnisses kann man — jederzeit mitten im Versuch — leicht dadurch variieren, dass man die Schnur bald von einem grösseren bald von einem kleineren Rade (der in Fig. 2 aufgesteckte Rädersatz besteht aus 6 verschieden grossen Rädern) sich abwickeln lässt. Und da ausserdem noch der Rädersatz beliebig an 2 verschiedenen schnell rotierenden Achsen aufzusetzen ist, so kann die Dosierung der Dampfmenge in einem und demselben Versuche reichlich variiert werden.

Auf diese Weise wurde der Gehalt an Chloroform-, etc. Dampf in dem vom Apparat gelieferten Luftstrom genau bestimmt und da, wie oben auseinandergesetzt, das Thier wo andersher keine Luft bei der Inspiration ansaugen konnte, so war die Zusammensetzung seiner Einathmungsluft stets gleich der des ihm durch den Trichter zugeführten Luftstromes und blieb, wenn die Dosierung am Apparate nicht geändert wurde, während des ganzen Versuches constant, unabhängig von der Grösse und Thätigkeit der Athmung.

Die *Aichung* des Apparates geschieht höchst einfach in folgender Weise : Der Chloroformcylinder wird bis an den Ueberlauf mit Chloroform gefüllt und die Schnur mit der daranhängenden Glasröhre so eingestellt, dass letztere grade mit dem Ende in das Chloroform eintaucht. Der Verdampfungskolben wird abgenommen und unter das nach abwärts ragende Stück des seitlich am Chloroformrohr befestigten Ansatzrohres ein graduierter Cylinder mit 1/10 c.c. Theilung gestellt. In die von dem T-stück abgenommene vom Gebläse kommende Luftleitung wird eine Gasuhr geschaltet. Alsdann wird der Motor in Gang gesetzt und nun durch Ablesen an der Gasuhr festgestellt, wie gross die bei der gewählten Einstellung vom Gebläse pro Minute gelieferte Luftmenge ist. Und ebenso wird an dem Masscylinder abgelesen wie viel Flüssigkeit in einer Minute abläuft. So lernt man die Grösse des Luftstromes und ausserdem für die einzelnen Räder die in einer Minute zur Verdampfung gelangenden Mengen des flüssigen Narkoticums kennen, die dann in Dampfform dem Luftstrome zugemischt werden. In welcher Weise dann die Berechnung der in dem fertigen Gemisch enthaltenen Volumprocente Dampf erfolgt, ist oben schon auseinandergesetzt.

Präparate.

Um exakt dosieren zu können, mussten die angewandten Präparate natürlich von absoluter Reinheit sein. Da diese Forderung beim *Methylchlorid* nicht zu erfüllen war, so musste wie oben schon gesagt seine Untersuchung unterbleiben.



Das *Methan* stellte ich mir nach der von H. ERDMANN(1) angegebenen Weise aus Aetznatron, Natriumacetat und gebranntem Marmor durch Erhitzen in einer festen Metallflasche bis zur Rothglut dar. Gereinigt wurde es durch mehrfaches Passieren durch rauchende Schwefelsäure (mit 20 °/₀ SO_3) und schliessliches Durchleiten durch einen hohen Cylinder, der mit concentrierter Schwefelsäure getränkte Bimsteinstücke enthielt. Das Gas wurde in grossen Gasometern aufgefangen und für die einzelnen Versuche aufbewahrt.

Ueber den Bezug des verwandten *Chlormethyls* wurde oben schon berichtet.

Zu den *Chloroformversuchen* benützte ich stets ein frisch bezogenes Präparat der jetzt vielfach in der Praxis angewandten Marke EH mit einem specifischen Gewicht von *1,505*. Es erwies sich in meinen Versuchen von recht gleichmässiger Wirksamkeit. Der geringe Alkoholzusatz des Präparates konnte vernachlässigt werden, da er bei der Berechnung nicht mit in Frage kam, und eine narkotische Wirkung kleiner Alkoholmengen ausser Betracht bleibt.

Das zu den Versuchen benutzte *Tetrachlormethan* wurde von KAHLBAUM (Berlin) bezogen und hatte ein spec. Gewicht von 1,620.

Die zur Narkose eben hinreichenden Dosen.

Die Inhalationsversuche wurden mit sämtlichen Präparaten an Kaninchen vorgenommen. Als die kleinste narkotisierende Dosis wurde diejenige bezeichnet, welche bei diesen Thieren eine gleichmässige, so tiefe Narkose herbeiführte, dass die Körpermuskulatur völlig erschlafft und der Cornealreflex eben erloschen war.

1. DAS METHAN, CH_4.

Das Methan erwies sich als absolut wirkungslos. In reinem Methan starb zwar ein Frosch (Rana fusca) nach drei Tagen, jedoch blieben Frösche in Gemischen von Methan und Luft zu gleichen Theilen und auch zu 2 : 1 durch 8 Tage ganz munter. Der Tod des Frosches im ersten Versuch ist daher wohl auf den völligen Luft- und Sauerstoffabschluss zurückzuführen und eine Folge der direkten Erstickung.

Bei den Versuchen an Warmblütern, Kaninchen, die mittels des oben geschilderten Dosierungsapparates allmählich steigend immer

(1) Siehe auch : DUMAS : Liebig's Annalen, 1840, Bd. III, S. 81 ; C. A. BRINLEY : American chem. journ., 1872, Bd. II, p. 228 ; SCHORLEMMER : Chem. N., 1874, Bd. XXIX, S. 7.



grössere Mengen Methan in der Inspirationsluft zugeführt erhielten, konnte ich bis zu einem Methangehalt von 15,8 Vol. % steigen, ohne dass auch nur die geringste narkotisierende oder sonstige Wirkung zu beobachten war.

Dieses absolut negative Resultat stimmt mit den Angaben der früheren Autoren (HERMANN (1), SIMONOWITSCH (2) u. A.) vollkommen überein und deckt sich auch mit der häufig zu beobachtenden Thatsache, dass Bergleute in ungenügend ventilierten Schächten, in deren Luft grosse Mengen Grubengas (Methan) enthalten sind, ohne die geringsten Beschwerden oder Betäubungserscheinungen arbeiten, vorausgesetzt, dass noch die nothwendige Menge Sauerstoff in der Luft vorhanden ist.

2. DAS CHLORMETHYL, CH_3Cl.

3,122 Vol. % Chlormethyl in der Inspirationsluft reichte bei Kaninchen noch nicht aus, um eine Narkose hervorzurufen. Diese trat jedoch bei einem Gehalt von 4,499 Vol. % binnen fünf Minuten ein. Bei einem weiteren Versuch, bei welchem durch Nachgeben eines Verschlusses etwas von dem Luft-Chlormethylgemisch — vor dem Abschluss der Messung (zweiten Ablesen, s. o.) — verloren ging und die berechnete Menge : 3,25 % sicher zu niedrig ist, trat nach 11 Minuten langer Darreichung tiefe Narkose ein. Es liegt demnach die eben narkotisierende Dosis des Chlormethyls ungefähr bei **4** %.

3. DAS CHLOROFORM, $CHCl_3$.

Als die zur Narkose nothwendige Dosis Chloroform habe ich seinerzeit (3) in Uebereinstimmung mit den Angaben früherer (SNOW (4), PAUL BERT (5)), und späterer (HENNICKE (6), ROSENFELD (7)) Autoren 0,8 bis

(1) L. HERMANN : Archiv f. Anatomie und Physiologie, 1864, S. 535.

(2) M. SIMONOWITSCH : PFLÜGER's Archiv, Bd. V, S. 565.

(3) KIONKA : *Ueber Chloroform- und Aethernarkose.* Archiv f. klinische Chirurgie, Bd. 50.

(4) SNOW : *Papers on narcotism by inhalation.* London. Medic. Gaz., vol. 41—42.
DERSELBE : *On chloroform and other anaesthetics.* London, 1858.

(5) PAUL BERT : Comptes rendus de la société de biologie. Séance du 7 avril et du 4 août 1883.

(6) W. HENNICKE : *Ueber die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanaesthetica.* Inaug. Dissert. Bonn, 1895.

(7) M. ROSENFELD : *Ueber die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen.* Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 37, p. 52.

1, 3 Vol. % gefunden. Ich habe diese Angabe neuerdings in Gemeinschaft mit Herrn Dr Honigmann in einer grösseren Versuchreihe, über welche dieser bereits an anderer Stelle (1) berichtet hat, nachgeprüft. Es zeigte sich, dass von frisch bezogenem E.H-Chloroform thatsächlich ein Gehalt von höchstens 1,3 Vol. %, im Durchschnitt **1,0** %, in der Inspirationsluft bei Kaninchen stets zur Narkose ausreichte.

4. Das Tetrachlormethan, CCl_4.

Die zur Narkose nothwendige kleinste Dosis von Tetrachlormethan beträgt nach meinen Versuchen **2,041 Vol.** %. Bei 2,679 % besteht bereits eine so tiefe Narkose, dass alle Reflexe verschwunden sind. 1,582 % genügen noch nicht, um eine mit einer höheren Gabe eingeleitete Narkose weiter fortzuführen; dazu ist ein Tetrachlormethangehalt von 2,04 % nothwendig.

Die sonstigen Wirkungen.

Ueber des *Methan* ist von physiologischen Wirkungen nichts zu berichten.

Die Wirkungsweise des *Chloroforms* ist schon so häufig und so gründlich untersucht worden, dass meine Untersuchungen wohl kaum etwas Neues ergeben konnten. Hingegen sind das *Chlormethyl* und das *Tetrachlormethan* zwei noch sehr wenig bekannte Substanzen, sodass von diesen die Mittheilung der gemachten Beobachtungen gerechtfertigt erscheint.

Das **Chlormethyl** übt zwar ebenso wie das Chloroform eine den *Blutdruck* schädigende Wirkung aus. Doch während unter Chloroform bekanntlich der Blutdruck von Beginn der Darreichung an, auch schon vor Eintritt der Narkose regelmässig zu sinken beginnt und bei länger dauernder Narkose sehr niedrig ist, sinkt er unter Einwirkung des Chlormethyls gewöhnlich zwar auch etwas, aber doch nur wenig, und hält sich auch im Verlaufe der Narkose immerhin noch auf einer ziemlichen Höhe, wie an dem folgendem Protokolle zu sehen ist. Zuweilen zeigt die Blutdruckcurve während der Chlormethylnarkose ein eigenthümliches Verhalten, — was übrigens auch manchmal bei anderen narkotisierenden Giften, z. B. Nitropentan (2), auftritt, — indem nämlich der Druck in ganz regelmässigen Intervallen sinkt, um dann wieder auf die alte Höhe zu

(1) F. Honigmann : *Ueber Mischnarkosen*. Archiv. f. klin. Chirurgie, Bd. 58.

(2) W. Filehne : *Die physiologischen Wirkungen des Nitropentans, Nitroaethans und Nitromethans*. Centralbl. f. die medicin. Wissensch., 1876. No 49.

steigen. Die Blutdruckcurve weist in solch einem Falle Wellen von ganz gleicher Länge auf.

Einen noch grösseren Unterschied im Verhalten gegenüber der Chloroformwirkung zeigt die *Athmung* während der Chlormethylnarkose. Die Athemgrösse ist nämlich regelmässig gesteigert, desgleichen die Athemfrequenz. Das Athmungscentrum wird also offenbar von der allgemeinen betäubenden Wirkung des Chlormethyls weniger angegriffen, als dies in der Chloroformnarkose der Fall ist. Ein ähnliches Verhalten hat PANHOFF (1) seiner Zeit für die Methylchloridnarkose beschrieben.

Der Verlauf einer Chlormethylnarkose mit dem Verhalten des Blutdrucks und der Athmung während derselben mag an dem Beispiel des folgenden Versuches illustriert werden.

Protokoll.

Kaninchen ♀. K. G. 1450, tracheotomiert, athmet durch Ventile, B. D. am Kymographion angeschrieben ; A. G. wird jede Minute an einer hinter dem Expirationsventil in die Athmungsleitung eingeschalteten Gasuhr abgelesen.

Nachdem sich das Thier von der Operation erholt und sich wieder beruhigt hat, ist B. D. = 120, A. G. 620, A. F. 64, K. T. 36,7, Z. T. 18,0.

Nchm. 1 Uhr 38 Min. wird in die Inspirationsleitung eine ca. 70 l. fassende Glocke eingeschaltet, unter welcher sich ein Luftgemisch mit *4,499 Vol. % Chlormethyl* (2) befindet. — A. F., A. G., und B. D. steigen.

1 U. 40'. B. D. : 136, A. G. : 1200, A. F. : 100.

1 U. 42'. B. D. : 154, A. G. : 1300, A. F. : 138 ; Cornealreflex ist erloschen.

1 U. 43'. B. D. : von 154 auf 164 gestiegen, zeigt in annähernd gleichen Abständen häufige Senkungen bis auf 148 ; A. G. : 1240, K. T. : 36,5, *tiefe Narkose.*

1 U. 46'. B. D. : 146, regelmässig, zeigt nicht mehr die oben erwähnten Schwankungen, A. G. : 1440, A. F. : 104.

1 U. 50'. B. D. : 144, A. G. : 1020, A. F. : 104

1 U. 53'. B. D. : 118, A. G. : 1120, A. F. : 112.

1 U. 57'. B. D. : 110, A. G. : 1000, A. F. : 104, K. T. : 36,1, die Narkose beginnt allmählich zu schwinden ; das Thier spannt etwas ; der Cornealreflex ist ganz schwach angedeutet.

2 U. B. D. : 110, A. G. : 970, K. T. : 35,9, Cornealreflex schwach vorhanden. Das Thier wacht allmählich auf und wird losgebunden. Z. T. : 18,1 (ist constant geblieben).

Der Versuch wird abgebrochen, das Thier erholt sich allmählich.

Über irgend welche Nachwirkungen des Chlormethyls und über

(1) W. PANHOFF : *Ueber die physiolog. Wirkungen des Methylenchlorids ;* DU BOIS-REYMOND's Archiv f. Physiologie, Jhrg. 1881, S. 419.

(2) Die Concentration des Gemisches nimmt von Minute zu Minute ab, da bei jedem Athemzuge Chlormethyl-haltige Luft aus der Glocke herausgesogen wird und dafür atmosphärische Luft eintritt.



pathologisch-anatomische Veränderungen in den Organen der mit Chlormethyl behandelten Thiere kann ich nichts berichten. Ich war genöthigt, die Thiere zu meinen Versuchen zu tracheotomieren. Und tracheotomierte Kaninchen acquirieren erfahrungsgemäss fast immer innerhalb der nächsten 24 Stunden eine Pneumonie, an der sie meist zu Grunde gehen. Aber auch wenn sie mit dem Leben davonkommen, weisen die Organe, namentlich Lungen und Nieren auch bei normalen (nicht vergifteten) Thieren, die tracheotomiert wurden und längere Zeit durch eine Trachealcanüle geathmet haben wie mir Controllversuche zeigten, stets schwere Veränderungen (Entzündungen, Verfettungen, Nekrosen) auf. Es ist also nicht statthaft aus den Organen derartig behandelter Kaninchen Schlüsse auf die Wirkungsweise irgend einer Substanz zu ziehen, welche diese Thiere erhalten haben.

Die Wirkungsweise des **Tetrachlormethans** soll an den 2 unten folgenden Versuchen illustriert werden. In dem ersten Versuche athmete das nicht tracheotomierte Thier aus einem Trichter, aus dessen Hals von dem Narkotisierungsapparat (III) her eine CCl_4-haltige Luft mit einer Geschwindigkeit von 40 l. pro Minute strömte. In die eine Carotis war eine Canüle eingebunden. Das Thier schrieb seinen Blutdruck auf die rotierende Trommel eines Kymographions. — Im zweiten Versuch war das Kaninchen tracheotomiert und athmete durch Ventile. Vor dem Inspirationsventil war der Narkotisierungsapparat (II) in die Luftleitung eingeschaltet und in diesem eine Gasuhr an welcher die Athemgrösse pro Minute abgelesen wurde.

Protokoll.

Kaninchen ♀. K. G. 1400, Z. T. 18,5°C., am Kymographion, athmet aus dem Narkotisierungsapparat mittelst eines Trichters.

Nchm. 12 U. 39′ hat das Thier sich von der Operation erholt und sich beruhigt; es ist jetzt B. D.: 108, A. F.: 60, K. T.: 38,6.

Nchm. 12 U. 40′. Beginn der CCl_4-Zufuhr *1,582 Vol. %*.

12 U. 42′. B. D.: 105, Vaguspulse, K. T.: 38,4.

12 U. 46′. B. D.: 102, keine Vaguspulse mehr, A. F.: sehr schwankend, etwa 20, noch keine Narkose.

12 U. 48′. B. D.: 92, A. F.: 32, K. T.: 37,0, Cornealreflex prompt.

12 U. 52′. B. D.: 88, Cornealreflex kaum mehr vorhanden, doch besteht nur ganz leichte Narkose; das Thier reagiert sofort auf stärkere sensible Reize.

1 U. B. D.: 82, A. F.: 36, Athmung regelmässig.

1 U. 5′. B. D.: 74, K. T.: 36,4.

1 U. 10′. B. D.: 66, K. T.: 36,2, noch keine tiefe Narkose, daher,

1 U. 11′. Zufuhr von *2,679 Vol. %* CCl_4.

1 U. 12', das Thier wird etwas unruhig, B. D. steigt infolgedessen ein wenig, A. F. : 36.

1 U. 14'. Thier wieder ruhig, B. D. : 74. *Tiefe Narkose.*

1 U. 17'. B. D. : 78, A. F. : 32. Athmung regelmässig.

1 U. 18'. B. D. : beginnt stark zu sinken : 68.

1 U. 20'. B. D. : 62.

1 U. 22'. CCl_4 Zufuhr wieder vermindert *1.582 Vol. %*.

1 U. 23'. B. D. : 57, A. F. : 34, Athmung regelmässig, K. T. 35,3.

1 U. 26'. B. D. : 60, *Narkose nicht mehr ganz tief.*

1 U. 27'. B. D. : 52.

1 U. 30'. B. D. : 49, A. F. : 32, K. T. : 35,6 — es besteht nur noch eine sehr leichte Narkose. — Z. T. 18,5 °C (ist constant geblieben).

Da Gerinnung in der Blutdruckcanüle eingetreten und das Thier schon stark abgekühlt ist, so wird es losgebunden.

Das Thier liegt in einer leichten Narkose; es zuckt beim Zunähen der Operationswunde. Die Halbnarkose dauert noch eine Weile an. Um 2 U. ist das Thier wieder munter.

Dieser Versuch zeigt also ein deutliches, andauerndes *Absinken des Blutdruckes* unter dem Einflusse der CCl_4 Zufuhr. Dieses Sinken beginnt schon von Beginn der Zufuhr an noch vor Eintritt der Narkose, wird unter dem Einflusse der grösseren CCl_4-Dosis stärker, hält aber auch nach dem Heruntergehen der CCl_4-Menge auf die zuerst angewandte Höhe noch weiter an. Obgleich die Narkose schon zu weichen beginnt, fällt der Blutdruck weiter, zuletzt bis auf 49 mm., d. h. unter die Hälfte der ursprünglichen Höhe (108 mm.). Das Thier lag nur etwa 1 Stunde, gut in Decken eingehüllt, am Kymographion.

Die Wirkung der CCl_4 auf die *Athmung* soll folgender Versuch veranschaulichen.

Protokoll.

Kaninchen, ♂, K. G. : 2350, tracheotomiert, athmet durch Ventile; vor dem Inspirationsventil der Narkotisierungsapparat mit der Gasuhr. Z. T. : 13,1°. (Das Thier wird sehr sorgfältig in Decken gehüllt.)

Nachdem sich das Thier von der Operation erholt und sich wieder ganz beruhigt hat, ist A. G. : 620, A. F. : 44, K. T. : 37,1.

Nchm. 12 U. 47'. Zufuhr von *2,041 Vol. %* CCl_4, das Thier wird darauf etwas unruhig, daher A. G. : 800, A. F. : 60.

12 U. 51'. Das Thier ist wieder ruhig, A. G. : 510, A. F. : 40.

12 U. 54'. A. G. : 380, A. F. : 28. Cornealreflex prompt.

12 U. 58'. A. G. : 320, A. F. : 20.

1 U. 1'. A. G. : 280, A. F. : 12, K. T. : 36,9.

1 U. 6'. A. G. : 230, A. F. : 16. Cornealreflex prompt.

Es besteht noch keine Narkose, daher :

1 U. 10'. Zufuhr von *2,679 Vol. %* CCl_4.

1 U. 12'. A. G. : 200, A. F. : 12.

1 U. 18'. A. G. : 280, A. F. : 24. Cornealreflex prompt.

1 U. 22'. A. G. : 470, A. F. : 40. Cornealreflex erloschen. *Tiefe Narkose.*

1 U. 25'. A. G. : 310, A. F. : 36.

1 U. 30'. A. G. : 290, A. F. : 40.

1 U. 35'. A. G. : 290.

1 U. 39'. A. G. : 270, A. F. : 32. Die CCl_4-Zufuhr wird verringert auf *2,041 Vol.%*.

1 U. 45'. A. G. : 310. Die Narkose bleibt tief weiter bestehen. K. T. : 35,1.

1 U. 49'. A. G. : 360, A. F. : 40. Tiefe Narkose.

1 U. 54'. A. G. : 330.

1 U. 59'. A. G. : 310, K. T. : 35,2, Z. T. : 13,6. Das Thier wird losgebunden: es bleibt in tiefer Narkose liegen.

2 U. 22'. (Also 23 Minuten nach Beendigung der CCl_4-Zufuhr) beginnt das Thier aufzuwachen.

2 U. 32', ist das Thier wieder ganz munter.

Die *Athmung* wird also von Tetrachlormethan in gleicher Weise ungünstig beeinflusst wie der Blutdruck. Nach einem kurzen offenbar durch die reizende Einwirkung der Dämpfe verursachten vorübergehenden Anstieg der Athemgrösse zu Beginn der CCl_4-Zufuhr sinkt die Athemgrösse in dem obigen Versuche bald auf die Hälfte der ursprünglichen Höhe und bleibt auf dieser während der ganzen Zeit der CCl_4-Zufuhr stehen. Während der Dauer der Steigerung der CCl_4-Dosis ist sie im Durchschnitt noch etwas niedriger.

Blutdruck und *Athmung* zeigen also unter dem Einfluss des Tetrachlormethans ein ganz analoges Verhalten wie nach Chloroformdarreichung.

Eine weitere Analogie zwischen diesen beiden Substanzen bieten die Nachwirkungen. Letztere konnte ich, wie oben gesagt, natürlich nur an den nicht tracheotomierten Thieren untersuchen, welche, wie in dem zuerst angeführten Versuche, die Dämpfe durch einen Trichter zugeführt erhielten. Aber alle diese Kaninchen, die einige Zeit in einer CCl_4-Narkose gelegen hatten, gingen innerhalb der nächsten 24 Stunden zu Grunde. So war auch das Kaninchen, über dessen Verhalten während der CCl_4-Narkose oben in dem ersten Protokoll berichtet wurde, obgleich es am Abend noch anscheinend ganz munter war, am nächsten Morgen todt. Der Körper des Thieres wurde sofort aus dem Stall genommen und ins Freie gelegt und bis zu der wenige Stunden darauf stattfindenden Obduction in der Kälte (— 5° C.) aufbewahrt.

Die Obduction ergab Folgendes :

Von Fäulniss in den Organen noch nichts zu sehen. Die Leiche ganz frisch. Alle Organe anämisch. Herz, Lungen, Magen und Darmkanal anscheinend normal.

Die *Leber* zeigt eine unebene höckerige Oberfläche, die Färbung ist ähnlich wie bei der Muskatnussleber. Auf dem Schnitt erweist sich das Gewebe brüchig, weich und krümelig. Mikroskopisch sieht man eine hochgradige Verfettung fast aller Leberzellen. Letztere sind namentlich an der Peripherie der Läppchen stark degeneriert, viele vollständig zerfallen; an manchen Stellen ist die Struktur der Bälkchen ganz verloren gegangen und nur ein unregelmässiges Gemenge von gekörnten und zerfallenen Zellen

mit massenhaften Fetttröpfchen und Detritus zu sehen. Die grössten Veränderungen sind an der Peripherie der Acini, hin und wieder aber auch um die Centralvene herum zu beobachten.

Die *Nieren* sind blass, an manchen Stellen der Oberfläche zeigen sie weissliche und gelbliche Verfärbungen. Auf dem Schnitt sieht man in dem anämischen Gewebe die Grenzschicht stärker als es normaler Weise der Fall ist, hervortreten, vereinzelte gelbliche Streifen, die radiär von der Rinde nach dem Mark verlaufen. Mikroskopisch: starke Verfettung der Epithelien, namentlich in den Tubuli contorti. Die Epithelzellen sind teilweise gekörnt, ihre Zeichnung undeutlich; vereinzelt sieht man Blutungen, nicht selten ausgebildete Blutcylinder in den Kanälchen. Die Glomeruli erscheinen im allgemeinen intakt. An den Zellen der Tubuli recti sind die Veränderungen weniger schwer, aber doch sind auch hier überall Verfettungen zu sehen.

Dasselbe Bild zeigten die Obductionen aller anderen nach Tetrachlormethan-Inhalation gestorbenen Thiere.

Das Tetrachlormethan erweist sich danach als ein *schweres Protoplasmagift,* welches in den drüsigen Organen, namentlich der Leber und den Nieren bedeutende Verfettungen und Degenerationen bewirkt.

Wie Untersuchungen gezeigt haben, die kürzlich Herr Dr LENGEMANN im hiesigen Institut unter Benützung desselben Narkotisierungsapparates (III) an Hunden angestellt hat, erzeugt *Chloroform* nach länger dauernden, besonders auch öfters wiederholten Narkosen qualitativ ganz gleiche degenerative Veränderungen wie das Tetrachlormethan. Auch hier sieht man in der Leber starke Verfettungen und Degenerationen der Leberzellen, sodass an manchen Stellen die Bälkchenstruktur vollständig verloren gehen kann. Herr Dr LENGEMANN berichtet an anderer Stelle (1) ausführlich über diese Untersuchungen.

Die Wirkungen der einzelnen Chlorderivate des Methans, mit einander verglichen.

Sind unsere Ergebnisse zu verwerthen für die Bedeutung der Chloratome im Molekül der anaesthesirenden Substanz?

Es sind hier zunächst einige frühere Arbeiten zu erwähnen, in welchen über Untersuchungen berichtet wird, die der meinigen ähnlich sind. So wiesen MARSHALL und HEATH (2) nach, dass bei den drei Chlorderivaten des Glycerins die narkotische wie die toxische Wirkung mit der Zahl der Chloratome im Molekül zunimmt, dass also das Monochlorhydrin am

(1) LENGEMANN: *Sind die schädlichen Nachwirkungen des Chloroforms von der Technik der Narkose abhängig?* Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. XXVII, S. 760.

(2) C. R. MARSHALL and H. L. HEATH: *The pharmacology of the chlorhydrins: a contribution to the study of the relation between chemical constitution and physiological action.* Journ. of Physiol. XXII, 1. 2, 1897.



wenigsten, das Trichlorhydrin am meisten wirksam ist, während das Dichlorhydrin mit seiner Wirksamkeit in der Mitte steht.

Dagegen hat eine vergleichende Untersuchung von HEYMANS und DEBUCK(1) über die Toxicität des Methylbichlorids CH_2Cl_2, des Chloroforms und des Tetrachlormethans ergeben, dass bei mehrfach wiederholter subcutaner Darreichung das Chloroform 2 mal so giftig ist, wie das Methylbichlorid und 14 mal so giftig wie das Tetrachlormethan. Daraus folgt, dass für die Grösse der *Giftwirkung* wenigstens und bei der von ihnen gewählten Darreichungsweise bei den Körpern dieser Gruppe die Anzahl der Chloratome im Molekül nicht massgebend ist. Indessen sind die Resultate dieser Untersuchungen, obgleich sie zum Theil mit denselben Substanzen angestellt wurden, deren Wirkungen ich untersuchte, doch nicht mit unseren Befunden zu vergleichen, denn in den Versuchen von HEYMANS und DEBUCK sind ganz andere Verhältnisse geschaffen. Diese Autoren applicierten die Substanzen in *flüssiger* Form in hohen Concentrationen subcutan; es mussten sich also an der Applicationsstelle schwere lokale Wirkungen auf das Blut in den Capillaren etc. entwickeln; — in meinen Versuchen hingegen bekamen die Thiere nur die *Dämpfe* einzuathmen und dazu noch in *äusserst geringen Concentrationen.*

Es sollen zunächst die *narkotischen Wirkungen* der drei von uns untersuchten gechlorten Körper mit einander verglichen werden. Nach der bisher vielfach gehegten Ansicht von der Bedeutung des Chloratoms wäre zu erwarten gewesen, dass — analog den Verhältnissen, die MARSHALL und HEATH bei den Chlorderivaten des Glycerins gefunden haben, — das die meisten Chloratome im Molekül enthaltende Tetrachlormethan die grösste, das nur ein Chloratom aufweisende Chlormethyl die geringste Wirkung entfalten müsste.

Jedoch ergaben unsere Versuche, dass von den drei von mir untersuchten Chlorverbindungen dieser Gruppe die *narkotisierende* Dosis bei der Darreichung per inhalationem beim Chloroform am kleinsten ist. Sie beträgt etwa 1,0 Vol. %. Alsdann kommt das Tetrachlormethan mit etwa 2,0 Vol. % und schliesslich das Chlormethyl, von welchem erst ungefähr 4 Vol. % zur Narkose ausreichend sind.

Das Narkotisierungsvermögen des Methans und seiner Chlorderivate ist also gleich dem reciproken Werthe der kleinsten narkotisierenden

---

(1) J. F. HEYMANS et D. DEBUCK : *Etude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrachlorure de carbone, donnés en injection hypodermique chez le lapin.* Archives de Pharmacodynamie. Vol. I, p. 1.

Dosis. Setzt man nun die vom Chloroform erforderliche Dosis = 1 (also auch sein Narkotisierungsvermögen), so ist das Narkotisierungsvermögen der vier Substanzen durch folgende Zahlen auszudrücken :

Methan CH_4 = 0
Chlormethyl CH_3Cl = 0,25
Chloroform $CHCl_3$ = 1,0
Tetrachlormethan CCl_4 = 0,5

Oder : das Chloroform ist in Bezug auf Narkotisierungsvermögen 2 mal so wirksam wie das Tetrachlormethan und 4 mal so wirksam wie das Chlormethyl. Methan ist ganz unwirksam.

Auch die anderen physiologischen Wirkungen dieser Körper scheinen ein gleichsinniges Verhalten zu zeigen. Bei Darreichung der kleinsten narkotisierenden Dosis wirkt das Chloroform den Blutdruck stark erniedrigend und die Athmung schwer schädigend. Bei dem chlorreicheren Tetrachlormethan sind die Wirkungen auf Blutdruck und Athmung qualitativ die gleichen, nur in geringerem Grade ausgebildet. Beim Chlormethyl ist die Blutdruck erniedrigende Wirkung zwar auch noch, wenn auch nur in sehr geringer Weise, zu beobachten, eine Wirkung auf die Athmung ist anscheinend nicht vorhanden. Das Methan entbehrt jeder Wirkung.

Man sieht also eine deutliche Abstufung in der Wirksamkeit vom Chloroform über das Tetrachlormethan zum Chlormethyl bezw. Methan.

Die erwähnte sehr verbreitete Ansicht, dass bei diesen Substanzen das Chloratom der wesentliche Träger der narkotischen Wirkung sei, findet durch unsere Untersuchungen keine Stütze. Wohl besitzen nur die gechlorten Körper anaesthesierende Kraft, das ungechlorte Methan ist wirkungslos, aber es lässt sich nicht erweisen, dass das Narkotisierungsvermögen bei diesen Substanzen der Anzahl der Chloratome im Molekül entsprechend wachse.

Vielleicht aber könnte man eine solche « specifische Chlorwirkung » annehmen für die bei einigen Körpern beobachteten Nachwirkungen, über die oben berichtet wurde. Wir sahen, dass das Chloroform und das Tetrachlormethan bei ihrem Verweilen im Organismus als Protoplasmagifte wirken. Da diese Wirkungen sich erst längere Zeit nach der Einführung der Substanz entwickeln, so ist die Annahme zulässig, dass sie erst nach der Zersetzung der Moleküle im Organismus zu stande kommen, dass sie ausgingen von den allmählich freiwerdenden ionalen Chloratomen. Diese Annahme scheint gestützt zu werden durch die Thatsache, dass diese Protoplasmawirkungen bei dem chlorreicheren

Tetrachlormethan stärker sind als bei dem chlorärmeren Chloroform.

Indessen ist dieser Schluss nicht zulässig, denn erstens sind der Grundlagen für diese Annahme zu wenige, liegen doch nur für zwei Körper dieser Reihe, also nur für eine einzige Differenz Thatsachen vor.

Sodann sind aber noch folgende Überlegungen anzustellen: Eine « Chlorwirkung » kann natürlich nur von den Mengen der Substanz ausgehen, welche im Organismus zurückgehalten werden. Diese Mengen sind naturgemäss nach einer Tetrachlormethannarkose, zu deren Erzielung doppelt so grosse Dosen aufgenommen werden müssen wie zur Chloroformnarkose auch erheblich, vielleicht um das zweifache grösser als nach der Einathmung von einem Quantum Chloroform, das zur Erzeugung einer Narkose von gleicher Tiefe ausreicht. Dazu kommt, dass die Substanz mit dem niedrigen Siedepunkt — also das Chloroform — leichter und vollständiger den Organismus durch die Expiration muss verlassen können, als die erst bei höherer Temperatur siedende. Es bleiben also jedenfalls nach einer Tetrachlormethannarkose viel mehr Moleküle der giftigen Substanz im Organismus zurück als nach einer gleich tiefen Chloroformnarkose. Und selbst wenn das Tetrachlormethan weniger giftig wäre als das Chloroform, so könnte doch wegen der grösseren absoluten Zahl der Moleküle die resultierende Schädigung eine grössere sein. Es ist also unstatthaft, in diesem Verhalten der Nachwirkungen nach Chloroform- und Tetrachlormethannarkosen die grössere specifische Protoplasmagiftwirkung bei der letzteren als abhängig zu betrachten von der grösseren Zahl der Chloratome im Molekül des Tetrachlormethans.

Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass Theorien, welche irgend eine Wirkung abhängig machen von bestimmten Atomen oder der gesammten molekularen Constitution, auch wenn es sich um die Vergleichung zweier einander sehr nahe stehenden Körper handelt, wie das Chloroform und das Tetrachlormethan, doch nur anwendbar sind, wenn man bei qualitativ gleichartiger Wirkung, gleicher Applicationsweise unter Zugrundelegung der Dosierung gleichzeitig auch das sonstige Allgemeinverhalten der betreffenden Substanzen, d. h. ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften kennt und mit berücksichtigt.

Wenn daher Marshall und Heath fanden, dass bei den drei Chlorderivaten des Glycerins die narkotische wie die toxische Wirkung mit der Zahl der Chloratome im Molekül zunimmt, so ist anzunehmen, dass bei diesen Chlorhydrinen nicht die Zahl der Chloratome es ist, welche diese Unterschiede direkt bedingt, sondern dass entsprechend dem Eintreten

weiterer Chloratome ins Molekül das physikalisch-chemische Verhalten dieser Substanzen derartig verändert wird, dass ihre narkotische und sonstige Wirksamkeit vermehrt wird.

Bekanntlich hat kürzlich HANS MEYER (1) unter Verwerthung früherer sogleich zu besprechenden Funde von L. HERMANN und insbesondere der von POHL (2) gemachten Beobachtungen über die Vertheilung des Chloroforms im Organismus während der Narkose, für das Zustandekommen der narkotischen Wirkung bei den Körpern der Alkoholgruppe eine sehr bestechende Theorie aufgestellt ausgehend von dem physikalisch-chemischen Verhalten dieser Substanzen.

Schon 1866 hatte L. HERMANN (3) nämlich die Ansicht ausgesprochen, dass die Lecithinkörper, Cholesterin und Fette, welche die gemeinsamen Bestandtheile der nervösen Organe und der Blutkörperchenstromata bilden, möglicherweise auch den gemeinsamen Angriffspunkt für die anästhetisch wirkenden, fettlösenden Mittel, die ja alle auch die rothen Blutkörperchen aufzulösen vermögen, abgeben. Im weiteren Verfolg dieses Gedankens und anlehnend an Beobachtungen von RAPHAEL DUBOIS (4) über die Einwirkung von Chloroform, etc. Dämpfen auf gewisse Pflanzen sieht H. MEYER die Wirkungsweise dieser Substanzen in Folgendem :

Gewisse für die gesunde Function des Protoplasmas wichtige Stoffe (Lecithin, Cholesterinfette etc.) können von diesen Narkoticis auf Grund ihrer Lösungstension gegenüber diesen Körpern gelöst werden bezw. sie lösen, und dadurch werden diese Stoffe aus ihrem Mischungs — und Lösungsverhältniss zu den übrigen Zellbestandtheilen (Wasser, Salzen, Eiweiss etc.) herausgelöst. Es wäre danach also die narkotische Wirkung des Chloroforms etc. eine Function seiner « Fettlöslichkeit », seiner Affinität zu fettähnlichen Stoffen. « Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narkotica, so schliesst MEYER weiter, muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Stoffen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits, mithin von dem *Theilungscoefficienten*, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt. » Die Richtigkeit dieser Theorie sucht H. MEYER an dem Beispiele einer

(1) HANS MEYER : *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 42, S. 109.

(2) POHL : ebendort Bd. 28.

(3) L. HERMANN : Archiv f. Anatomie u. Physiologie, 1866.

(4) R. DUBOIS : Compt. rend. Soc. Biol. 1884, p. 583.

grossen Anzahl derartiger organischer Narkotica nachzuweisen; weiteres Material liefert die grössere Untersuchungsreihe von BAUM(1).

Unter dem Gesichtswinkel der Theorie H. MEYERS diese Verhältnisse für die von uns bearbeiteten Körper und andere Anaesthetica z. B. Aether festzustellen, wird die Aufgabe einer weiterer Untersuchung sein.

Breslau, im Juli 1900.

(1) F. BAUM: *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 42, S. 119.



